

## Arylethylamine compounds

**Publication number:** US5276051

**Publication date:** 1994-01-04

**Inventor:** LESIEUR DANIEL (FR); YOUS SAID (FR); DEPREUX PATRICK (FR); ANDRIEUX JEAN (FR); ADAM GERARD (FR); CAIGNARD DANIEL H (FR); GUARDIOLA BEATRICE (FR)

**Applicant:** ADIR (FR)

**Classification:**

- **International:** A61K31/34; A61K31/343; A61K31/38; A61K31/381; A61K31/40; A61K31/403; A61K31/404; A61K31/415; A61K31/4184; A61K31/42; A61K31/423; A61K31/425; A61K31/428; A61P13/02; A61P15/00; A61P17/00; A61P25/00; A61P25/04; A61P25/08; A61P25/18; A61P25/20; A61P25/24; A61P25/26; A61P25/28; A61P35/00; C07D209/14; C07D209/16; C07D231/56; C07D235/08; C07D235/24; C07D261/20; C07D275/04; C07D307/81; C07D333/58; A61K31/34; A61K31/343; A61K31/38; A61K31/381; A61K31/40; A61K31/403; A61K31/415; A61K31/4164; A61K31/42; A61K31/423; A61K31/425; A61K31/428; A61P13/00; A61P15/00; A61P17/00; A61P25/00; A61P35/00; C07D209/00; C07D231/00; C07D235/00; C07D261/00; C07D275/00; C07D307/00; C07D333/00; (IPC1-7): C07D209/14; A61K31/34

- **European:** C07D209/16; C07D231/56B; C07D235/08; C07D261/20; C07D307/81; C07D333/58

**Application number:** US19920931574 19920812

**Priority number(s):** FR19910010261 19910813

**Also published as:**

EP0527687 (A2)  
JP6199784 (A)  
FR2680366 (A1)  
EP0527687 (A3)  
EP0527687 (B1)

[more >>](#)

[Report a data error here](#)

### Abstract of US5276051

The invention relates to a compound selected from those of formula (I): (\* CHEMICAL STRUCTURE \*) (I), in which Ar', R1 and R2 are as defined in the specification, an optical isomer, and an addition salt thereof with a pharmaceutically-acceptable acid or base. Medicinal product which is useful in treating or in preventing a disorder of the melatonergic system.

The invention relates to a compound selected from those of formula (I): (I) in which Ar', R1 and R2 are as defined in the specification, an optical isomer, and an addition salt thereof with a pharmaceutically-acceptable acid or base. Medicinal product which is useful in treating or in preventing a disorder of the melatonergic system.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



⑫

## DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑬ Numéro de dépôt : 92402279.1

⑭ Date de dépôt : 13.08.92

⑮ Int. Cl.<sup>5</sup> : C07D 209/16, C07D 235/08,  
C07D 231/56, C07D 261/20,  
C07D 307/81, C07D 333/58,  
A61K 31/34, A61K 31/38,  
A61K 31/405, A61K 31/415,  
A61K 31/42

⑯ Priorité : 13.08.91 FR 9110261

⑰ Date de publication de la demande :  
17.02.93 Bulletin 93/07

⑲ Etats contractants désignés :  
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LU NL  
PT SE

⑳ Demandeur : ADIR ET COMPAGNIE  
1 rue Carle Hébert  
F-92415 Courbevoie Cédex (FR)

㉑ Inventeur : Lesleur, Daniel  
20 rue de Verdun  
F-59147 Gondrecourt (FR)

Inventeur : You, Said, Laboratoire de chimie  
Synthèse

3 rue du Professeur Laguesse  
F-59045 Lille Cedex (FR)

Inventeur : Depreux, Patrick  
75 rue Nationale

F-59280 Armentières (FR)

Inventeur : Andrieux, Jean  
29 avenue Gabriel Péri  
F-92160 Antony (FR)

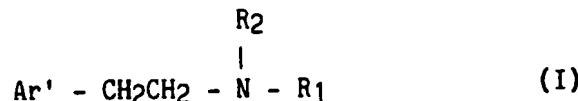
Inventeur : Adam, Gérard  
9 clos du Mesnil, Route du Pecq  
F-78600 Le Mesnil Le Roi (FR)

Inventeur : Calgnard, Daniel Henri  
69 bis rue Brancion  
F-75015 Paris (FR)

Inventeur : Guardiola, Béatrice  
6 rue Edouard Nortier  
F-92200 Neuilly Sur Seine (FR)

㉒ Nouveaux dérivés d'aryléthylamines, leurs procédés de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

㉓ L'invention concerne les dérivés de formule générale (I) :



EP 0 527 687 A2

dans laquelle Ar', R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> sont tels que définis dans la description.

- leurs isomères, diastéréoisomères, épimères,
- et leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- Médicaments.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'aryléthylamines, leurs procédés de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Un certain nombre de dérivés d'aryléthylamines possédant un noyau indolique sont décrits comme étant agonistes ou antagonistes de la mélatonine, que ce soit dans des brevets GB 219 2001, WO 89/01472, ou dans des publications J. Med. Chem. (1979) 22 (1) p 63-69, et Chemical Abstract (1968) 70 (1) n° 3722 T.

Il en est de même pour quelques dérivés possédant un noyau benzo [b] thiophène : J. Med. Chem. (1970) 13 p 1205-1208, J. Heterocyclic Chem. (1978) 15 p 1351-1359, (1983) 20 p 1697-1703.

Des analogues benzo [b] furaniques de la mélatonine ont également été synthétisés : Annalen (1963) 662 pp 147-159, Brevet FR 1343073, mais aucune activité pharmacologique du type mélatoninomimétique ne semble avoir été recherchée.

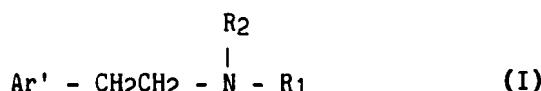
Il en est de même en série benzimidazolique où des analogues déméthoxylés de la mélatonine ont été préparés sans qu'une telle activité semble avoir été recherchée : Khimiko Farmatsevticheskii Zhurnal (1968) 9 pp 21-23.

La demanderesse a présentement découvert de nouveaux dérivés possédant une affinité très largement supérieure à celle des produits décrits dans la littérature et de la mélatonine elle-même pour les récepteurs à la mélatonine.

Ces dérivés possèdent de nombreuses et intéressantes activités pharmacologiques de par leur caractère agoniste ou antagoniste de la mélatonine.

Outre leur action bénéfique sur les troubles du rythme circadien et du sommeil et les désordres saisonniers, ils possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques sur le système nerveux central, notamment anxiolytiques, antipsychotiques, analgésiques, sur l'ovulation, la circulation cérébrale et l'immunomodulation.

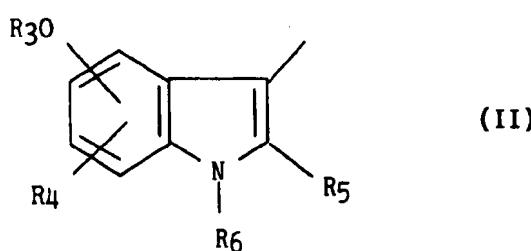
Plus spécifiquement, la présente invention concerne les composés de formule générale (I) :



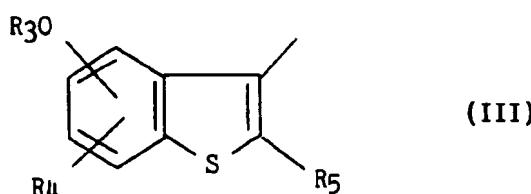
dans laquelle :

30 - Ar' représente :

- un noyau indol-3-yl de formule (II) :

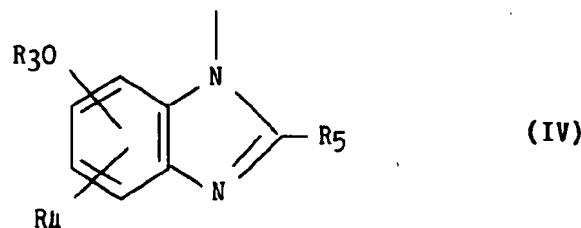


- un noyau benzo [b] thiophèn-3-yl de formule (III) :



- un noyau benzimidazol-1-yl de formule (IV) :

5

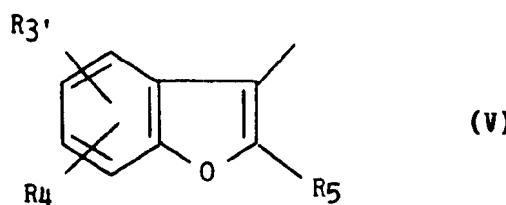


(IV)

10

- un noyau benzo [b] furan-3-yl de formule (V) :

15

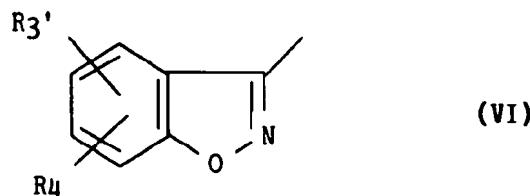


(V)

20

- un noyau 1,2-benzisoxazol-3-yl de formule (VI) :

25

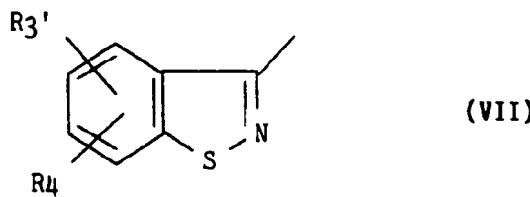


(VI)

30

- un noyau 1,2-benzisothiazol-3-yl de formule (VII) :

35

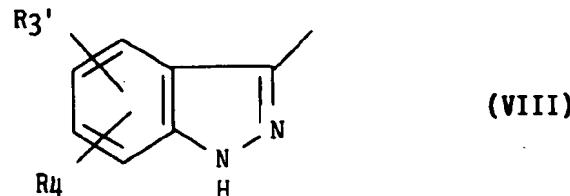


(VII)

40

- un noyau indazol-3-yl de formule (VIII) :

45

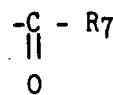


(VIII)

50

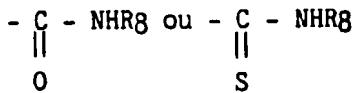
- R<sub>1</sub> représente :  
 - un groupement

55



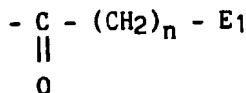
5 dans lequel  $R_7$  représente un cycloalkyle éventuellement substitué, un cycloalkyl-( $C_1$ - $C_4$ )alkyle éventuellement substitué, ou un trifluorométhyle, étant entendu que lorsque  $Ar'$  représente un groupement choisi parmi ceux de formule (IV), (VI), (VII), et (VIII), alors  $R_7$  peut également représenter un alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone non substitué ou substitué par 1 à 2 radicaux halogène,

- un groupement



15 dans lesquels  $R_8$  représente un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un cycloalkyle éventuellement substitué, un cycloalkyl-( $C_1$ - $C_4$ )alkyle éventuellement substitué, un aryle éventuellement substitué, un arylalkyle éventuellement substitué dont la chaîne alkyle comporte de 1 à 3 atomes de carbone,

- un groupement



25 dans lequel  $n$  représente un nombre entier compris entre 1 et 3, et  $E_1$  représente un radical choisi parmi :

- morpholino,

- pipérazine non substituée ou substituée par un radical  $-(CH_2)_n-E_2$  où  $n'$  représente un entier de 1 à 4 et  $E_2$  représente un radical phényle ou naphtyl non substitué ou substitué par un à trois radicaux choisis parmi : halogène, ( $C_1$ - $C_4$ ) alkyl, et ( $C_1$ - $C_4$ ) alcoxy,

-  $R_2$  représente un hydrogène ou un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié,

-  $R_3$  représente un hydrogène, un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un aryle éventuellement substitué, un arylalkyle ou diarylalkyle éventuellement substitués dans lesquels la chaîne alkyle comporte de 1 à 3 atomes de carbone, ou un cycloalkyle ou un cycloalkylalkyl dans lequel la chaîne alkyle comporte de 1 à 3 atomes de carbone,

-  $R_3'$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement  $-O-R_3$  avec  $R_3$  tel que défini précédemment,

-  $R_4$  représente un hydrogène, un halogène, un hydroxy, un alcoxy de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié,

-  $R_5$  représente un hydrogène, un halogène, un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un phényle éventuellement substitué, un phénylalkyle dont la chaîne alkyle comprend de 1 à 3 atomes de carbone, éventuellement substitué,

-  $R_6$  représente un hydrogène, un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié,

- leurs isomères, épimères, diastéréoisomères,

- et leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

- avec les réserves que :

- .  $Ar'$  ne peut pas représenter un groupement 7-méthoxy benzo [b] furan-3-yl lorsque  $R_1$  représente un cyclopropylcarbonyle,
- .  $R_1$  ne peut pas représenter un trifluoroacétyle, lorsque  $Ar'$  représente un indole avec  $R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = H$ ,
- . et  $R_1$  ne peut pas représenter un radical anilinothiocarbonyl non substitué ou substitué en position 4 du phényle par un radical alcoxy lorsque  $Ar'$  représente un noyau indol-3-yl et  $R_3$  représente un radical méthyle ou benzyle,

50 étant entendu que, sauf précisions contraires :

- le terme "substitué" associé aux expressions "aryle", "arylalkyle", "diarylalkyle", "phényle", et "phénylalkyle" signifie que le ou les noyaux aromatiques peuvent être substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi : alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, alcoxy inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, hydroxy, halogène, nitro, et trifluorométhyle,
- le terme "substitué" associé aux expressions "cycloalkyle", et "cycloalkyl-( $C_1$ - $C_4$ )alkyle" signifie que le système cyclique peut être substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi : halogène, alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié et alcoxy inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,

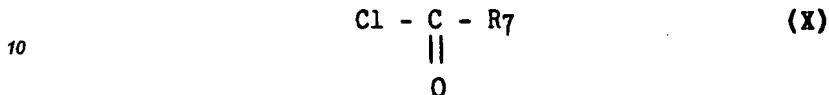
- le terme "cycloalkyle" désigne un système cyclique, saturé ou insaturé, de 3 à 8 atomes de carbone,
- par groupement aryle on entend groupement pyridyle, phényle, naphtyle, thiényle, furyle, ou pyrimidyle.

La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première une amine de formule générale (IX) :

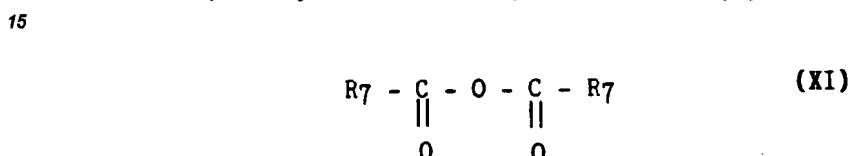


dans laquelle  $\text{Ar}'$  et  $\text{R}_2$  ont la même signification que dans la formule (I), que l'on traite :

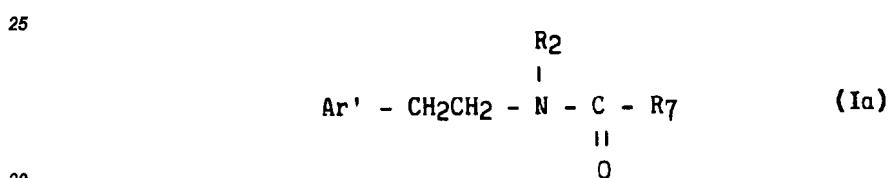
- soit par un chlorure d'acide de formule (X) :



ou par l'anhydride d'acide correspondant de formule (XI) :

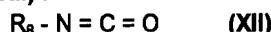


20 dans lesquelles  $\text{R}_7$  a la même signification que dans la formule (I) de manière à obtenir les composés de formule (I $\alpha$ ) :

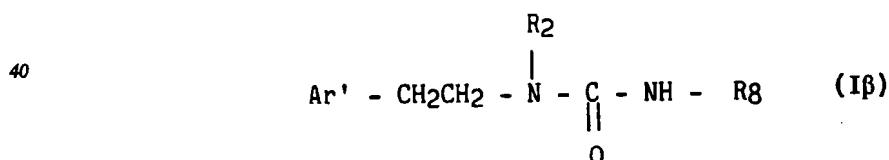


30 dans laquelle  $\text{Ar}'$ ,  $\text{R}_2$  et  $\text{R}_7$  ont la même signification que dans la formule (I),

- soit par un isocyanate de formule (XII) :

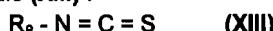


dans laquelle  $\text{R}_8$  a la même signification que dans la formule (I) de manière à obtenir les composés de formule (I $\beta$ ):

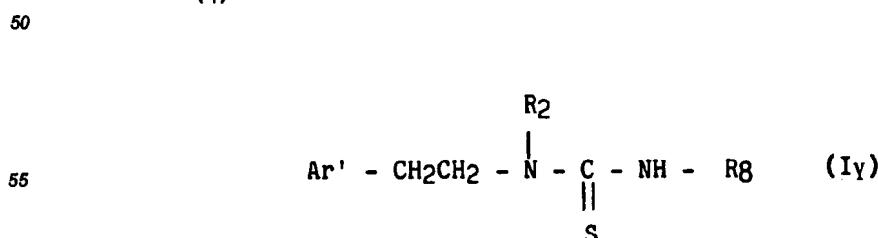


45 dans laquelle  $\text{Ar}'$ ,  $\text{R}_2$  et  $\text{R}_8$  ont la même signification que dans la formule (I),

- soit par un isothiocyanate de formule (XIII) :



dans laquelle  $\text{R}_8$  a la même signification que dans la formule (I) de manière à obtenir les composés de formule (I $\gamma$ ):

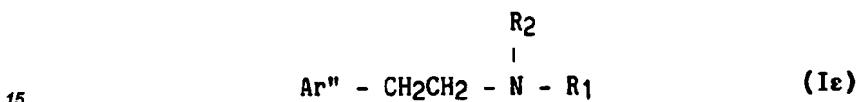


dans laquelle  $Ar'$ ,  $R_2$  et  $R_8$  ont la même signification que dans la formule (I), étant entendu que les composés de formules (I $\alpha$ ), (I $\beta$ ) et (I $\gamma$ ) font partie de l'invention et constituent les composés de formule (I),

les composés de formule (I) pouvant être :

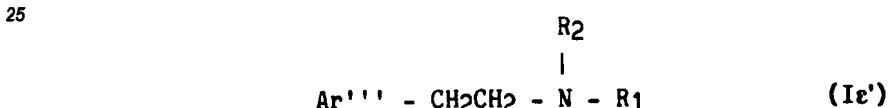
- 5 - purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur colonne de silice, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon et/ou résine,
- séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels isomères optiques,
- et/ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

10 L'invention s'étend également au procédé d'obtention des composés de formule (I $\varepsilon$ ) :



dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis dans la formule (I) et  $Ar''$  représente un groupement  $Ar'$  tel que défini dans la formule (I) substitué par un groupement  $-O-R_3''$  avec  $R_3''$  représentant un groupement choisi parmi aryle éventuellement substitué, arylalkyle ou diarylalkyle éventuellement substitués, ou cycloalkyle ou cycloalkylalkyle, (les termes : "aryl", "arylalkyle", "diarylalkyle", "cycloalkyle", "cycloalkylalkyle", et "substitué(s)" étant tels que définis dans la formule (I)), caractérisé en ce que

on fait réagir un composé de formule (I $\varepsilon'$ )



30 dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis précédemment et  $Ar'''$  représente un groupement  $Ar'$  tel que défini dans la formule (I) substitué par un groupement  $-O-R_3'''$  avec  $R_3'''$  représentant un atome d'hydrogène, avec un composé de formule (XIV)

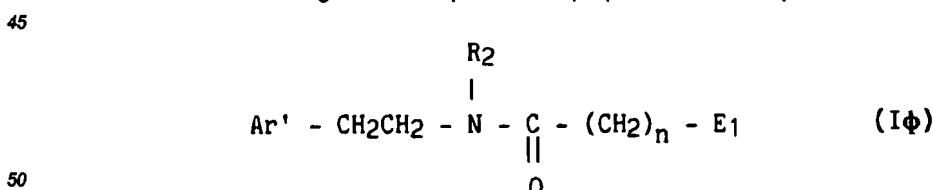


35 dans laquelle  $\text{Hal}$  représente un atome d'halogène et  $R''$  représente un groupement choisi parmi aryle éventuellement substitué, arylalkyle ou diarylalkyle éventuellement substitués, ou cycloalkyle ou cycloalkylalkyle, (les termes : "aryl", "arylalkyle", "diarylalkyle", "cycloalkyle", "cycloalkylalkyle", et "substitué(s)" étant tels que définis dans la formule (I)),

les composés de formule (I $\varepsilon$ ) pouvant être :

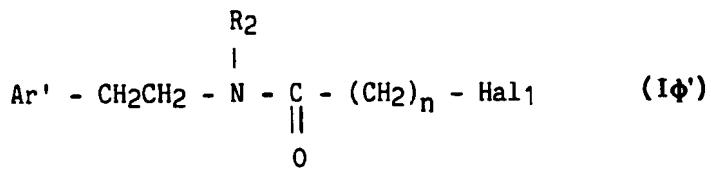
- 40 - purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur colonne de silice, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon et/ou résine,
- séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels isomères optiques,
- et/ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

45 L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I $\Phi$ ) :



dans laquelle  $Ar'$ ,  $R_2$ ,  $E_1$ , et  $n$  sont tels que définis dans la formule (I), caractérisé en ce que on fait réagir un composé de formule (I $\Phi'$ )

55



5

dans laquelle Ar', R<sub>2</sub>, et n sont tels que définis dans la formule (I) et Hal<sub>1</sub> représente un atome d'halogène, avec une morpholine ou une pipérazine non substituée ou substituée par un radical -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>'-E<sub>2</sub> où n' et E<sub>2</sub> sont tels que définis dans la formule (I),

les composés de formule (IΦ) pouvant être :

- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur colonne de silice, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon et/ou résine,
- séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels isomères optiques,
- et/ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

Les amines de formule (IX) sont, soit commerciales, soit aisément accessibles à l'homme de l'art.

Les composés de formule (I) possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes.

L'étude pharmacologique de ces composés a en effet montré qu'ils étaient peu toxiques et doués d'une très haute affinité selective pour les récepteurs à la mélatonine (très supérieure à la mélatonine elle-même et à ses analogues décrits dans la littérature).

Parmi leurs importantes activités sur le système nerveux central, les composés de l'invention possèdent des propriétés sédatives anxiolytiques, antipsychotiques, analgésiques ainsi que sur la microcirculation qui les rendent utiles dans le traitement du stress, des troubles du sommeil, de l'anxiété, des dépressions saisonnières, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des schizophrénies, de l'attaque de panique, de la mélancolie, de la régulation de l'appétit, de l'insomnie, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, de la maladie d'Alzheimer ainsi que des troubles de la circulation cérébrale.

Les composés de l'invention possèdent également des propriétés inhibitrices de l'ovulation et d'immuno-modulateur les rendant susceptibles d'être utilisés dans le traitement de certains cancers.

Administrés par voie externe, ils sont utiles dans le traitement du psoriasis, de l'acné, de la séborrhée et protègent la peau.

Ils peuvent également avoir un usage vétérinaire pour leurs propriétés sur le pelage.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant les produits de formule (I) seuls ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer, à titre d'exemples et de façon non limitative, celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, per/ou transcutanée, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermatiques, les ampoules buvables et injectables.

La posologie varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique, ou des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,1 mg et 1 gramme par 24 heures.

Les exemples suivants illustrent l'invention, mais ne la limitent en aucune façon.

#### EXEMPLE 1 : N-[2-(5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE

Ajouter 3 g de 5-méthoxy tryptamine à une solution de 2,2 g de carbonate de potassium dans 40 cm<sup>3</sup> d'eau. Ajouter 80 cm<sup>3</sup> de chloroforme puis ajouter sous très vive agitation 1,7 g de chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, décanter la phase organique, la laver à l'eau puis la mettre à sec.

Le résidu obtenu est cristallisé dans du toluène.

On obtient 3,3 g (80,5 %) de N-[2-(5-méthoxy indol-3-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide.

Point de fusion : 101-102° C

Infrarouge (pastille KBr) :

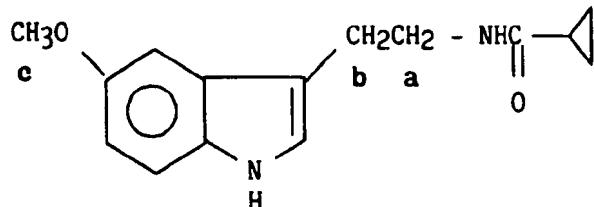
3390 cm<sup>-1</sup> v NH indole

3250-3300 cm<sup>-1</sup> v NH amide

2900-3050  $\text{cm}^{-1}$  v CH alkyle  
 1630  $\text{cm}^{-1}$  v CO amide  
 RMN  $^1\text{H}$  80 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )

5

10



15

20

0,7-1 ppm	(5H)	cyclopropyl
2,8-3 ppm	(2H)	$\text{CH}_2$ b
3,4-3,7 ppm	(2H)	$\text{CH}_2$ a
3,8 ppm	(1H)	$\text{OCH}_3$
6,7-7,3 ppm	(4H)	indole
8,1 ppm	(1H)	NH (indole)

#### EXEMPLE 2 : N-[2-(6-FLUORO 5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE

25

En procédant de la même façon que dans l'exemple 1 mais en remplaçant la 5-méthoxy tryptamine par la 5-méthoxy 6-fluoro tryptamine (J. Heterocyclic Chem. (1976) 13 pp 1253-1256), on obtient la N-[2-(5-méthoxy 6-fluoro indol-3-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide.

Point de fusion (dichlorométhane-éther) : 125-126° C

30

#### EXEMPLE 3 : N-[2-(6-CHLORO 5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE

35

En procédant de la même façon que dans l'exemple 1 mais en remplaçant la 5-méthoxytryptamine par la 5-méthoxy 6-chloro tryptamine (Synthesis (1983) pp 935-936) on obtient la N-[2-(5-méthoxy 6-chloro indol-3-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide

#### EXEMPLE 4 : N-[2-(5-METHOXY 2,6-DIMETHYL INDOL-3-YL) ETHYL] CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE

40

En procédant de la même façon que dans l'exemple 1 mais en remplaçant la 5-méthoxy tryptamine par la 5-méthoxy 2,6-diméthyl tryptamine (Journal of Medicinal Chemistry (1973) 16 pp 757-765) on obtient la N-[2-(5-méthoxy 2,6-dimethyl indol-3-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide.

#### EXEMPLE 5 : N-[2-(5-METHOXY BENZO [b] THIOPHEN-3-YL) ETHYL] CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE

45

En procédant de la même façon que dans l'exemple 1 mais en remplaçant la 5-méthoxy tryptamine par le 3-β-aminoéthyl 5-méthoxy benzo [b] thiophène (Journal of Medicinal Chemistry (1970) 13 pp 1205-1208), on obtient le N-[2-(5-méthoxy benzo [b] thiophen-3-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide

Infrarouge (pastille KBr) :

3270  $\text{cm}^{-1}$  v NH amide

50

1640  $\text{cm}^{-1}$  v CO amide

Point de fusion : 124-126° C

#### EXEMPLE 6 : N-[2-(6-CHLORO 5-METHOXY BENZO [b] THIOPHEN-3-YL) ETHYL] CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE

55

En procédant de la même façon que dans l'exemple 1 mais en remplaçant la 5-méthoxy tryptamine par le 3-β-aminoéthyl 5-méthoxy 6-chloro benzo [b] thiophène (J. Heterocyclic Chem. (1983) 20 pp 1671-1703) on obtient le N-[2-(5-méthoxy 6-chloro benzo [b] thiophen-3-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide.

## EXEMPLE 7 : N-[2-(5-METHOXY BENZO [b] FURAN-3-YL) ETHYL] CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE

En procédant de la même façon que dans l'exemple 1 mais en remplaçant la 5-méthoxy tryptamine par le 3-β-aminoéthyl 5-méthoxy benzo [b] furane (Annalen (1963) 662 pp 147-159 ou Aust. J. Chem. (1975) 28 pp 1097-1111) on obtient le N-[2-(5-méthoxy benzo [b] furan-3-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide.

Infrarouge (pastille KBr) :

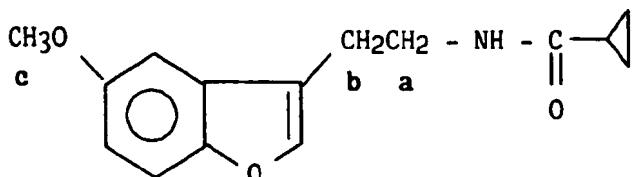
3290 cm<sup>-1</sup> v NH amide

1680 cm<sup>-1</sup> v C=O amide

RMN <sup>1</sup>H 80 MHz (CDCl<sub>3</sub>)

10

15



20

0,7-1 ppm (5H) cyclopropyl

2,9 ppm (2H) CH<sub>2</sub> b

3,5-3,7 ppm (2H) CH<sub>2</sub> a

3,9 ppm (3H) OCH<sub>3</sub>

25

6,8-7,3 ppm (4H) benzo [b] furane

EXEMPLE 8 : N-[2-(2-METHYL 5-METHOXY BENZO [b] FURAN-3-YL) ETHYL] CYCLOPROPYLCAR-  
BOXAMIDE

30

En procédant de la même façon que dans l'exemple 1 mais en remplaçant la 5-méthoxy tryptamine par le 2-méthyl 3-β-aminoéthyl 5-méthoxy benzo [b] furane (Brevet FR 1343073) on obtient le N-[2-(2-méthyl 5-mé-  
thoxy benzo [b] furan-3-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide.

Infrarouge (pastille KBr) :

35

3320 cm<sup>-1</sup> v NH amide

1650 cm<sup>-1</sup> v CO amide

## EXEMPLE 9 : N-[2-(6-METHOXY BENZIMIDAZOL-1-YL) ETHYL] CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE

40

En procédant de la même façon que dans l'exemple 1 mais en remplaçant la 5-méthoxy tryptamine par le 1-β-aminoéthyl 6-méthoxy benzimidazole (J. Chem. Soc (1957) pp 1671-1674) on obtient le N-[2-(6-méthoxy benzimidazol-1-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide.

Infrarouge (pastille KBr) :

3300 cm<sup>-1</sup> v NH amide

45

1660 cm<sup>-1</sup> v CO amide

Point de fusion (ethyl acétate) : 86-88° C

EXEMPLE 10 : N-[2-(2-BENZYL 6-METHOXY BENZIMIDAZOL-1-YL) ETHYL] CYCLOPROPYLCAR-  
BOXAMIDE

50

En procédant de la même façon que dans l'exemple 1 mais en remplaçant la 5-méthoxy tryptamine par le 1-β-aminoéthyl 2-benzyl 6-méthoxy benzimidazole (Brevet FR 2182915) on obtient le N-[2-(2-benzyl 6-mé-  
thoxy benzimidazol-1-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide.

55

## EXEMPLE 11 : N-[2-(5-METHOXY 1,2-BENZISOXAZOL-3-YL) ETHYL] CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE

En procédant de la même façon que dans l'exemple 1 mais en remplaçant la 5-méthoxy tryptamine par le 3-β-aminoéthyl 5-méthoxy 1,2-benzisoxazole (Chem. Pharm. Bull (1976) 24 (4) pp 632-643) on obtient le N-

[2-(5-méthoxy 1,2-benzisoxazol-3-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide.

**EXEMPLE 12 : N-[2-(5-METHOXY 1,2-INDAZOL-3-YL) ETHYL] CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE**

5 En procédant de la même façon que dans l'exemple 1 mais en remplaçant la 5-méthoxy tryptamine par le 3-β-aminoéthyl 5-méthoxy indazole (J.A.C.S (1957) 79 PP 5245-7) on obtient le N-[2-(5-méthoxy 1,2-indazol-3-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide.

**EXEMPLE 13 : N-[2-(5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] TRIFLUOROACETAMIDE**

10 Ajouter goutte à goutte 1,14 g d'acide trifluoroacétique à une suspension à - 5° C de 1,90 g de 5-méthoxy tryptamine dans 6 cm<sup>3</sup> de pyridine. Agiter 30 minutes à température ambiante puis verser le milieu réactionnel sur de l'eau glacée. Le précipité formé est isolé par filtration, lavé à l'eau, séché puis recristallisé dans du toluène.

15 On obtient 1,14 g (40 %) de N-[2-(5-méthoxy indol-3-yl) éthyl] trifluoroacetamide.

Point de fusion : 135-136° C

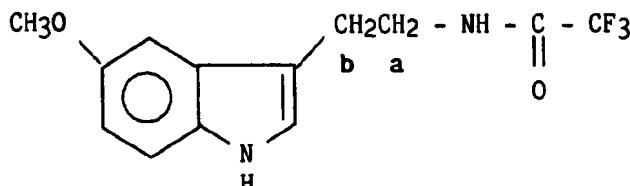
Infrarouge (pastille KBr) :

3400 cm<sup>-1</sup> v NH indole

3300 cm<sup>-1</sup> v NH amide

20 1700 cm<sup>-1</sup> v C = O

RMN <sup>1</sup>H 80 MHz (CDCl<sub>3</sub>)



30

3 ppm	(2H)	CH <sub>2</sub>	b
-------	------	-----------------	---

3,6 ppm (2H) CH<sub>2</sub> a

3,8 ppm (3H) OCH<sub>3</sub>

35 6,8-7,3 ppm protons aromatiques

**EXEMPLE 14 : N-[2-(5-METHOXY BENZO [b] THIOPHEN-3-YL) ETHYL] TRIFLUOROACETAMIDE**

40 En procédant de la même façon que dans l'exemple 13 mais en remplaçant la 5-méthoxy tryptamine par le 3-β-aminoéthyl 5-méthoxy benzo [b] thiophène on obtient le N-[2-(5-méthoxy benzo [b] thiophen-3-yl) éthyl] trifluoroacétamide.

Infrarouge (pastille KBr) :

3280 cm<sup>-1</sup> v NH amide

45 1690 cm<sup>-1</sup> v C = O

**EXEMPLE 15 : N-[2-(5-METHOXY BENZO [b] FURAN-3-YL) ETHYL] TRIFLUOROACETAMIDE**

50 En procédant de la même façon que dans l'exemple 13 mais en remplaçant la 5-méthoxy tryptamine par le 3-β-aminoéthyl 5-méthoxy benzo [b] furane on obtient le N-[2-(5-méthoxy benzo [b] furan-3-yl) éthyl] trifluoroacétamide.

Infrarouge (pastille KBr) :

3290 cm<sup>-1</sup> v NH amide

1700 cm<sup>-1</sup> v C = O amide

55 **EXEMPLE 16 : N-[2-(6-METHOXY BENZIMIDAZOL-1-YL) ETHYL] TRIFLUOROACETAMIDE**

En procédant de la même façon que dans l'exemple 13 mais en remplaçant la 5-méthoxy tryptamine par

le 1- $\beta$ -aminoéthyl 6-méthoxy benzimidazole on obtient le N-[2-(6-méthoxy benzimidazol-1-yl) éthyl] trifluoroacétamide.

Infrarouge (pastille KBr) :

3300  $\text{cm}^{-1}$  v NH amide

5 1690  $\text{cm}^{-1}$  v C = O amide

#### EXEMPLE 17 : N-[2-(5-METHOXY 1,2-BENZISOXAZOL-3-YL) ETHYL] TRIFLUOROACETAMIDE

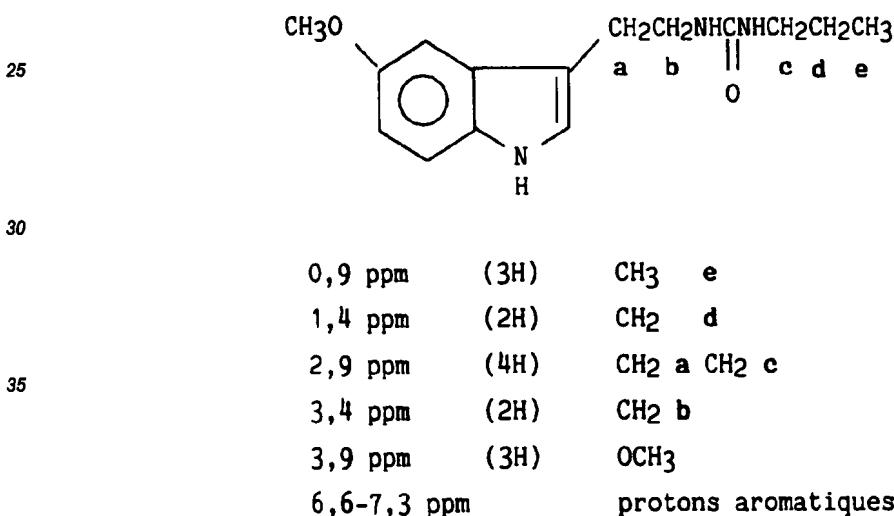
En procédant de la même façon que dans l'exemple 13 mais en remplaçant la 5-méthoxy tryptamine par 10 le 3- $\beta$ -aminoéthyl 5-méthoxy 1,2-benzisoxazole on obtient le N-[2-(5-méthoxy 1,2-benzisoxazol-3-yl) éthyl] trifluoroacétamide.

#### EXEMPLE 18 : N-[2-(5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] N'-PROPYL UREE

15 Ajouter 0,851 g d'isocyanate de propyle à une suspension de 1,902 g de 5-méthoxy tryptamine dans 4  $\text{cm}^3$  de pyridine à + 5°C. Agiter 2 heures à température ambiante puis verser le milieu réactionnel sur de l'eau glacée. Acidifier légèrement avec une solution d'acide chlorhydrique 1N. Le précipité formé est isolé par filtration, lavé à l'eau, séché puis recristallisé dans du toluène, on obtient 2,34 g (85 %) de N-[2-(5-méthoxy indol-3-yl) éthyl] N'-propyl urée.

20 Point de fusion : 79-80°C

RMN  $^1\text{H}$  80 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )



#### EXEMPLE 19 : N-[2-(5-METHOXY BENZO [b] THIOPHEN-3-YL) ETHYL] N'-PROPYL UREE

En procédant de la même façon que dans l'exemple 18 mais en remplaçant la 5-méthoxy tryptamine par 45 le 3- $\beta$ -aminoéthyl 5-méthoxy benzo [b] thiophène, on obtient la N-[2-(5-méthoxy benzo [b] thiophèn-3-yl) éthyl] N'-propyl urée.

Infrarouge (pastille KBr) :

3300  $\text{cm}^{-1}$  v NH

1620  $\text{cm}^{-1}$  v C = O

#### EXEMPLE 20 : N-[2-(6-CHLORO 5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] N'-PROPYL UREE

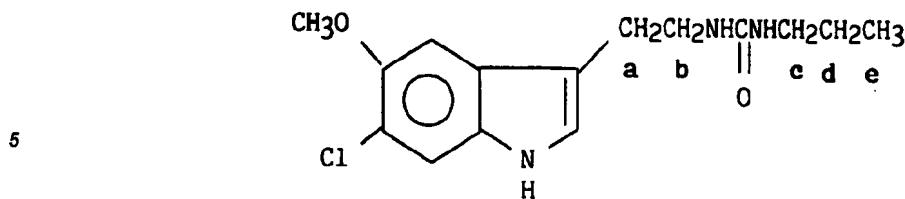
En procédant de la même façon que dans l'exemple 18 mais en remplaçant la 5-méthoxy tryptamine par 55 la 5-méthoxy 6-chloro tryptamine, on obtient la N-[2-(5-méthoxy 6-chloro indol-3-yl)éthyl] N'-propyl urée.

Infrarouge (pastille KBr) :

3250  $\text{cm}^{-1}$  v NH

1620  $\text{cm}^{-1}$  v C = O

RMN  $^1\text{H}$  80 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )



10	0,9-1 ppm	(3H)	CH <sub>3</sub>	e
	1,5 ppm	(2H)	CH <sub>2</sub>	d
	2,8-3 ppm	(4H)	CH <sub>2</sub> b	CH <sub>2</sub> c
	3,4 ppm	(2H)	CH <sub>2</sub>	a
15	3,90 ppm	(3H)	OCH <sub>3</sub>	

**EXEMPLE 21 : N-[2-(5-METHOXY BENZO [b] FURAN-3-YL) ETHYL] N'-PROPYL UREE**

20 En procédant de la même façon que dans l'exemple 18 mais en remplaçant la 5-méthoxy tryptamine par le 3-β-aminoéthyl 5-méthoxy benzo [b] furane, on obtient la N-[2-(5-méthoxy benzo [b] furan-3-yl) éthyl] N'-propyl urée  
 Infrarouge (pastille KBr) :  
 3290 cm<sup>-1</sup> ν NH  
 25 1620 cm<sup>-1</sup> ν C = O

**EXEMPLE 22 : N-[2-(5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] N'-PROPYL THIOUREE**

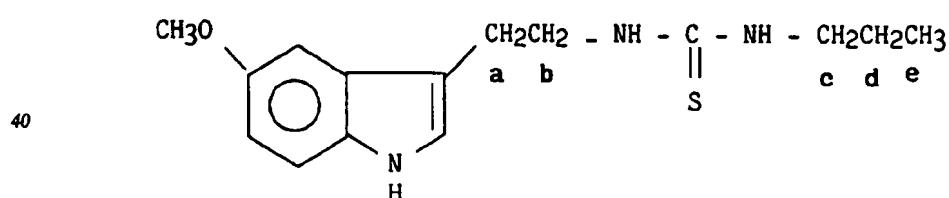
30 Ajouter 1,11 g d'isothiocyanate de propyle à une suspension de 2,27 g de 5-méthoxy tryptamine dans 5 cm<sup>3</sup> de pyridine.

Le milieu réactionnel est agité 1 heure à 80° puis, après refroidissement, versé sur un mélange d'eau et de glace et acidifié légèrement avec une solution d'acide chlorhydrique 1N.

Le précipité formé est isolé par filtration, lavé à l'eau, séché puis recristallisé dans du toluène.

On obtient ainsi 2,18 g (75 %) de N-[2-(5-méthoxy indol-3-yl) éthyl] N'-propyl thiourée

35 RMN 1H 80 MHz (CDCl<sub>3</sub>)



45	0,85 ppm	(3H)	CH <sub>3</sub>	e
	1,45 ppm	(2H)	CH <sub>2</sub>	d
	2,95 ppm	(4H)	CH <sub>2</sub> c	CH <sub>2</sub> a
	3,4 ppm	(2H)	CH <sub>2</sub>	b
50	3,85 ppm	(3H)	OCH <sub>3</sub>	
	5,50 ppm	(2H)	HNCNH	disparait dans D <sub>2</sub> O
				S
55	6,7-7,3 ppm		protons aromatiques	

**EXEMPLE 23 : N-[2-(5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] CYCLOBUTYLCARBOXAMIDE**

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant le chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique par le chlorure de l'acide cyclobutane carboxylique, on obtient le composé du titre

5 Point de fusion : 111 - 112°C

Solvant de cristallisation : chloroforme-acétone

**EXEMPLES 24 A 25 :**

10 En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant le chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique par le chlorure d'acide approprié, ou son anhydride d'acide correspondant le cas échéant, on obtient les composés des exemples suivants :

**EXEMPLE 24 : N-[2-(5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] CYCLOHEXYLCARBOXAMIDE**

**EXEMPLE 25 : N-[2-(5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] 3-CYCLOPENTYLPROPIONAMIDE**

15

**EXEMPLE 26 : N-[2-(5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] MORPHOLINOACETAMIDE****Stade I : N-[2-(5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] BROMOACETAMIDE**

20

En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant le chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique par le chlorure de l'acide bromoacétique on obtient le N-[2-(5-méthoxy indol-3-yl) éthyl] bromoacétamide

**Stade II : N-[2-(5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] MORPHOLINO ACETAMIDE**

25

Dissoudre sous agitation magnétique 0,01 mole de morpholine dans 50 cm<sup>3</sup> d'acétone. Ajouter 0,012 mole de triéthylamine et 0,01 mole de N-[2-(5-méthoxy indol-3-yl) éthyl] 2-bromoacétamide. Porter à reflux 1 heure sous agitation magnétique. Essorer le précipité formé et évaporer le filtrat.

Reprendre le résidu par de l'eau alcaline essorer le précipité, laver, sécher et recristalliser dans un mélange toluène-cyclohexane pour obtenir le composé du titre.

30

**EXEMPLES 27 ET 28 :**

En procédant comme dans l'exemple 26, mais en remplaçant au stade II la morpholine par la 1-benzylpipérazine puis par la 1-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazine, on obtient successivement les composés des exemples suivants :

35 **EXEMPLE 27 : N-[2-(5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] 2-(4-BENZYLPIPERAZIN-1-YL) ACETAMIDE**

**EXEMPLE 28 : N-[2-(5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] 2-(4-(2,3,4-TRIMETHOXYBENZYL)PIPE-RAZIN-1-YL) ACETAMIDE**

40

**EXEMPLE 29 : N-[2-(5-HYDROXY INDOL-3-YL) ETHYL] CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE**

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant la 5-méthoxy tryptamine par la 5-hydroxy tryptamine on obtient le composé du titre

45

**EXEMPLE 30 : N-[2-{5-[(CYCLOHEXEN-3-YL)OXY] INDOL-3-YL} ETHYL] CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE**

50 Dans un ballon rodé de 50 cm<sup>3</sup>, introduire 1,98.10-2 mole de carbonate de potassium, 1,33.10-2 mole de N-[2-(5-hydroxy indol-3-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide dissout dans 20 cm<sup>3</sup> d'acétone anhydre, et 2,1.10-2 mole de 3-bromocyclohexène. Chauffer à reflux pendant 22 heures. Le milieu réactionnel est filtré et le filtrat évaporé sous pression réduite. La recristallisation du résidu d'évaporation dans l'acétate d'éthyle permet d'obtenir le N-[2-{5-[(cyclohexène-3-yl)oxy] indol-3-yl} éthyl] cyclopropylcarboxamide purifié.

55

**EXEMPLE 31 : N-[2-(5-BENZYLOXY INDOL-3-YL) ETHYL] CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE**

Dans un ballon de 150 cm<sup>3</sup> contenant 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol absolu, ajouter sous agitation magnétique et par petites fractions 0,23 gramme de sodium.

Ajouter ensuite 0,01 mole de N-[2-(5-hydroxy indol-3-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide, poursuivre l'agitation pendant 30 mn, puis évaporer à sec.

Le dérivé sodé obtenu est dissous dans 30 cm<sup>3</sup> de diméthyl formamide anhydre. Sous agitation magnétique, ajouter 0,011 mole de bromure de benzyle par l'intermédiaire d'une ampoule à brome.

5 Chauffer à 90°C pendant 4 heures. Laisser refroidir, puis reverser le milieu réactionnel sur de la glace. Essorer la précipité formé, laver avec une solution d'hydroxyde de sodium 1N puis à l'eau. Sécher et recristalliser pour obtenir le N-[2-(5-benzyloxy indol-3-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide purifié.

### EXEMPLES 32 A 37

10 En procédant comme dans l'exemple 18, mais en remplaçant l'isocyanate de propyle par les isocyanates ou isothiocyanates appropriés, on obtient les composés des exemples suivants :

**EXEMPLE 32 : N-[2-(5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] N'-BENZYL UREE**

**EXEMPLE 33 : N-[2-(5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] N'-CYCLOPROPYL UREE**

15 **EXEMPLE 34 : N-[2-(5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] N'-CYCLOBUTYL UREE**

**EXEMPLE 35 : N-[2-(5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] N'-BUTYL UREE**

**EXEMPLE 36 : N-[2-(5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] N'-PROPYLTHIOUREE**

**EXEMPLE 37 : N-[2-(5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] N'-CYCLOHEXYL THIOUREE**

20 **EXEMPLES 38 ET 39**

En procédant comme dans l'exemple 5 mais en remplaçant le chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique par le chlorure d'acide ou l'anhydride d'acide appropriés, on obtient les composés des exemples suivants :

25 **EXEMPLE 38 : N-[2-(5-METHOXY BENZO [b] THIOPHEN-3-YL) ETHYL] CYCLOBUTYLCARBOXAMIDE**

**EXEMPLE 39 : N-[2-(5-METHOXY BENZO [b] THIOPHEN-3-YL) ETHYL] CYCLOOCTYLCARBOXAMIDE**

30 **EXEMPLES 40 ET 41**

En procédant comme dans l'exemple 19 mais en remplaçant l'isocyanate de propyle par l'isocyanate ou isothiocyanate approprié, on obtient les composés des exemples suivants :

**EXEMPLE 40 : N-[2-(5-METHOXY BENZO [b] THIOPHEN-3-YL) ETHYL] N'-CYCLOPROPYLUREE**

35 **EXEMPLE 41 : N-[2-(5-METHOXY BENZO [b] THIOPHEN-3-YL) ETHYL] N'-CYCLOHEXYLTHIOUREE**

**EXEMPLES 42 ET 43**

40 En procédant comme dans l'exemple 6 mais en remplaçant le chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique par le chlorure d'acide approprié, on obtient les composés des exemples suivants :

**EXEMPLE 42 : N-[2-(6-CHLORO 5-METHOXY BENZO [b] THIOPHEN-3-YL) ETHYL] CYCLOBUTYL-CARBOXAMIDE**

**EXEMPLE 43 : N-[2-(6-CHLORO 5-METHOXY BENZO [b] THIOPHEN-3-YL) ETHYL] 3-CYCLOPEN-**

45 **TYLPROPIONAMIDE**

**EXEMPLES 44 A 46**

50 En procédant comme dans l'exemple 7 mais en remplaçant le chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique par les chlorures d'acide appropriés, on obtient les composés des exemples suivants :

**EXEMPLE 44 : N-[2-(BENZO [b] FURAN-3-YL) ETHYL] CYCLOBUTYLCARBOXAMIDE**

**EXEMPLE 45 : N-[2-(BENZO [b] FURAN-3-YL) ETHYL] CYCLOHEXYLCARBOXAMIDE**

**EXEMPLE 46 : N-[2-(BENZO [b] FURAN-3-YL) ETHYL] TRIFLUOROACETAMIDE**

55 **EXEMPLES 47 A 51**

En procédant comme dans l'exemple 21 mais en remplaçant l'isocyanate de propyle par l'isocyanate ou l'isothiocyanate approprié, on obtient les composés des exemples suivants :

EXEMPLE 47 : N-[2-(5-METHOXY BENZO [b] FURAN-3-YL) ETHYL] N'-METHYLUREE

EXEMPLE 48 : N-[2-(5-METHOXY BENZO [b] FURAN-3-YL) ETHYL] N'-ETHYLUREE

EXEMPLE 49 : N-[2-(5-METHOXY BENZO [b] FURAN-3-YL) ETHYL] N'-HEXYLUREE

EXEMPLE 50 : N-[2-(5-METHOXY BENZO [b] FURAN-3-YL) ETHYL] N'-BENZYLUREE

5 EXEMPLE 51 : N-[2-(5-METHOXY BENZO [b] FURAN-3-YL) ETHYL] N'-PROPYLTHIOUREE

#### EXEMPLES 52 A 54

En procédant comme dans l'exemple 11 mais en remplaçant le chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique par le chlorure de l'acide approprié, on obtient les composés des exemples suivants :

10 EXEMPLE 52 : N-[2-(5-METHOXY 1,2-BENZISIXAZOL-3-YL) ETHYL] ACETAMIDE

EXEMPLE 53 : N-[2-(5-METHOXY 1,2-BENZISOXAZOL-3-YL) ETHYL] BUTYRAMIDE

EXEMPLE 54 : N-[2-(5-METHOXY 1,2-BENZISOXAZOL-3-YL) ETHYL] 3-CHLOROPROPIONAMIDE

15 EXEMPLES 55 ET 56

En procédant comme dans l'exemple 12 mais en remplaçant le chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique par le chlorure de l'acide approprié, on obtient les composés des exemples suivants :

20 EXEMPLE 55 : N-[2-(5-METHOXY 1,2-INDAZOL-3-YL) ETHYL] ACETAMIDE

EXEMPLE 56 : N-[2-(5-METHOXY 1,2-INDAZOL-3-YL) ETHYL] PROPIONAMIDE

#### EXEMPLES 57 A 60

En procédant comme dans l'exemple 9, mais en remplaçant le chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique par le chlorure de l'acide correspondant, on obtient les composés des exemples suivants :

25 EXEMPLE 57 : N-[2-(6-METHOXY BENZIMIDAZOL-1-YL) ETHYL] ACETAMIDE

Point de fusion : 173 - 175°C

EXEMPLE 58 : N-[2-(6-METHOXY BENZIMIDAZOL-1-YL) ETHYL] BUTYRAMIDE

EXEMPLE 59 : N-[2-(6-METHOXY BENZIMIDAZOL-1-YL) ETHYL] PENTANAMIDE

30 EXEMPLE 60 : N-[2-(6-METHOXY BENZIMIDAZOL-1-YL) ETHYL] 2-BROMOACETAMIDE

#### EXEMPLES 61 A 64

En procédant de la même façon que dans l'exemple 16 mais en remplaçant l'isocyanate de propyle par les isocyanates ou isothiocyanates appropriés, on obtient les composés des exemples suivants :

35 EXEMPLE 61 : N-[2-(6-METHOXY BENZIMIDAZOL-1-YL) ETHYL] N'-PROPYLUREE

EXEMPLE 62 : N-[2-(6-METHOXY BENZIMIDAZOL-1-YL) ETHYL] N'-BENZYLUREE

EXEMPLE 63 : N-[2-(6-METHOXY BENZIMIDAZOL-1-YL) ETHYL] N'-PROPYLTHIOUREE

EXEMPLE 64 : N-[2-(6-METHOXY BENZIMIDAZOL-1-YL) ETHYL] N'-CYCLOHEXYLTHIOUREE

40

EXEMPLE 65 : N-[2-(6-FLUORO 5-METHOXYINDOL-3-YL) ETHYL] N'-PROPYLUREE

Point de fusion ( dichlorométhane-éther ) : 109-110° C

45 EXEMPLE A : DETERMINATION DE LA LIAISON AUX RECEPTEURS DE LA MELATONINE

La liaison aux récepteurs de la mélatonine des composés de l'invention a été réalisée selon des techniques classiques sur des récepteurs de la Pars Tuberalis de moutons (Journal of Neuroendocrinology Vol 1 N° 1 pages 1 à 4 (1989)).

50 Les composés de l'invention se lient de manière extrêmement spécifiques aux récepteurs de la mélatonine avec, pour les plus affins d'entre eux, une affinité de plus de 100 fois supérieure à celle de la mélatonine elle-même. Les composés de l'invention testés ont une constante de dissociation (Kd) de l'ordre de  $10^{-13}$  mol. l<sup>-1</sup> contre  $6,3 \cdot 10^{-11}$  mol. l<sup>-1</sup> pour la mélatonine elle-même.

55 EXEMPLE B : TEST DES QUATRE PLAQUES

Les produits de l'invention sont administrés par voie oesophagienne à des lots de dix souris. Un lot reçoit du sirop de gomme.

30 minutes après l'administration des produits à étudier, les animaux sont placés dans des habitacles dont le plancher comprend quatre plaques métalliques. Chaque fois que l'animal passe d'une plaque à l'autre, il reçoit une légère décharge électrique (0,35 mA). Le nombre des passages est enregistré pendant une minute. Après administration, les composés de l'invention augmentent de façon significative le nombre de passages ce qui montre l'activité anxiolytique ces dérivés de l'invention.

#### **EXEMPLE C : ACTIVITE DES PRODUITS DE L'INVENTION SUR LA MICROCIRCULATION ISCHEMIQUE**

10 L'étude expérimentale a été réalisée sur les muscles crémasters de rats mâles (Sprague-Dawley) après ligature de l'artère iliaque commune.

Les muscles ont été placés dans une chambre transparente, perfusés par une solution de tampon bicarbonate équilibrée par un mélange gazeux CO<sub>2</sub>/N<sub>2</sub> 5/95%. La vitesse des globules rouges et le diamètre des artéries de premier ou second ordre irriguant le crémaster ont été mesurés, le flux sanguin artéolaire a été calculé. Des informations identiques ont été obtenues pour quatre types de vaisseaux.

15 On a effectué le même type de mesure simultanément :

- sur le crémaster perfusé normalement,
- sur le crémaster sous ligature, c'est-à-dire le crémaster ischémie 2, 7, 14 et 21 Jours après ligature.

Deux groupes d'animaux ont été étudiés :

- un groupe témoin sans traitement,
- un groupe traité par os par un produit de l'invention, à raison de 0,1 mg.kg<sup>-1</sup> par jour.

20 On n'a constaté aucune différence ni dans la vitesse des globules ni dans le diamètre des vaisseaux dans les muscles crémasters normalement irrigués chez les animaux traités par rapport aux témoins.

Par contre, au niveau du muscle crémaster ischémie, le diamètre moyen des artéries était amélioré chez les animaux traités par rapport aux témoins. La vitesse des globules rouges était normalisée par un traitement de 21 jours.

En fait, chez les animaux traités, la vitesse des globules rouges et le débit sanguin mesurés 7 jours après la ligature, ne présentent pas de différence significative avec les valeurs obtenues dans le crémaster non ischémie. Ces résultats sont obtenus sans modification de la pression artérielle.

30 Ces résultats indiquent que le traitement chronique par l'un des composés de l'invention améliore la microcirculation et l'irrigation sanguine des territoires ischémies.

#### **EXEMPLE D : STIMULATION DES REPONSES IMMUNITAIRES**

35 A des groupes de six souris, on a administré des globules rouges de moutons. Ces groupes de souris ont ensuite été traités par voie sous-cutanée par les composés de l'invention pendant six jours et un groupe témoin a été traité par un placebo. Les souris sont ensuite laissées au repos pendant quatre semaines puis ont ensuite reçu une injection de rappel de globules rouges de mouton sans recevoir de nouvelles administrations de produit de l'invention. La réponse immunitaire a été évaluée 3 jours après l'injection de rappel. Elle est statistiquement accrue dans le groupe traité par les composés de l'invention.

40

#### **EXEMPLE E : INHIBITION DE L'OVULATION**

On utilise des rats femelles adultes avec des cycles réguliers de quatre jours.

45 Des frottis vaginaux quotidiens ont été réalisés et des rates ont été sélectionnées après qu'elles aient montré au moins deux cycles consécutifs de quatre jours.

Chaque cycle est constitué de deux jours de dioestrus, un jour de proestrus et un jour d'oestrus.

L'après-midi du jour de proestrus, l'hormone lutéinisante est libérée dans le sang par l'hypophyse. Cette hormone induit l'ovulation qui se traduit par la présence d'oeufs au niveau de l'oviducte le jour de l'oestrus.

50 Les composés de l'invention sont administrés par voie orale à midi le jour de l'oestrus. Les rates traitées et témoins sont sacrifiées le jour de l'oestrus. Les oviductes sont examinés. On remarque un pourcentage significatif de diminution du nombre des oeufs dans les oviductes de rates traitées par les composés de l'invention.

#### **EXEMPLE F : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE : COMPRIMES**

55

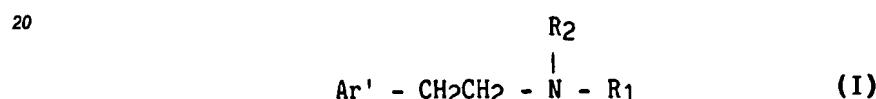
comprimés dosés à 5 mg de N-[2-(5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] N'-PROPYL UREE

Formule de préparation pour 1000 comprimés :

5	N-[2-(5-méthoxy indol-3-yl) éthyl] N'-propyl urée	5 g
	Amidon de blé	20 g
	Amidon de maïs	20 g
	Lactose	30 g
	Stéarate de magnésium	2 g
	Silice	1 g
10	Hydroxypropyl cellulose	2 g

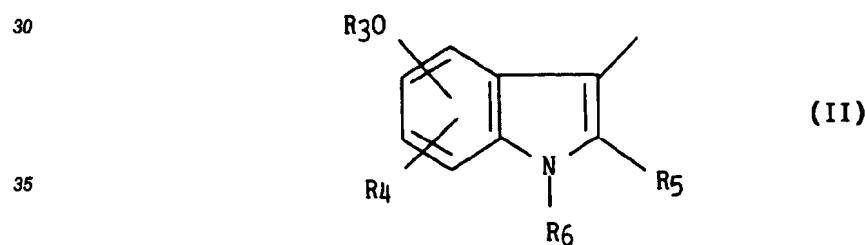
## 15 Revendications

1) Composés de formule générale (I) :

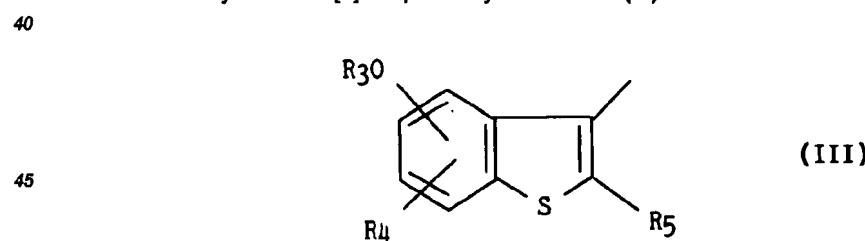


25 dans laquelle :

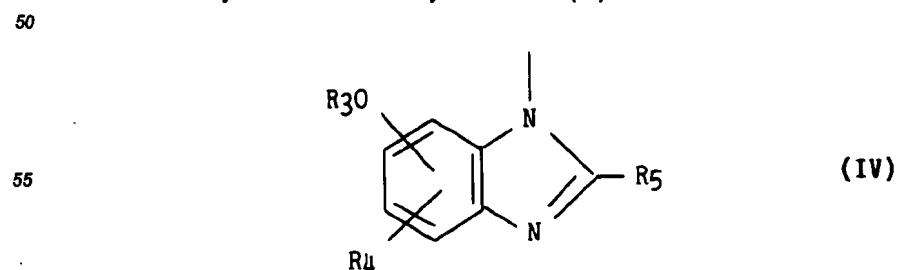
- Ar' représente :
- un noyau indol-3-yl de formule (II) :



- un noyau benzo [b] thiophèn-3-yl de formule (III) :

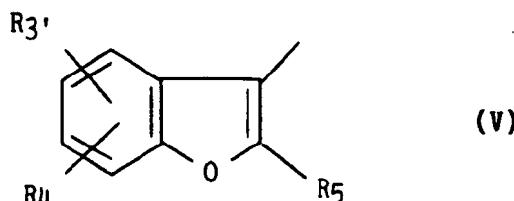


- un noyau benzimidazol-1-yl de formule (IV) :



- un noyau benzo [b] furan-3-yl de formule (V) :

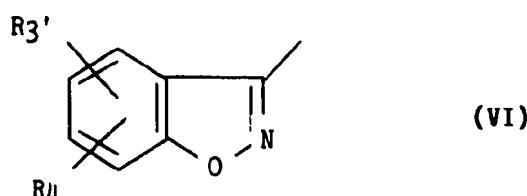
5



10

- un noyau 1,2-benzisoxazol-3-yl de formule (VI) :

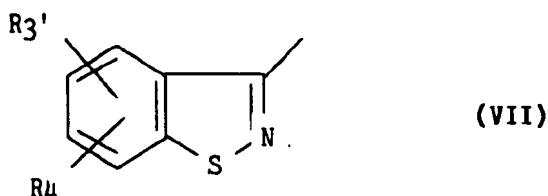
15



20

- un noyau 1,2-benzisothiazol-3-yl de formule (VII) :

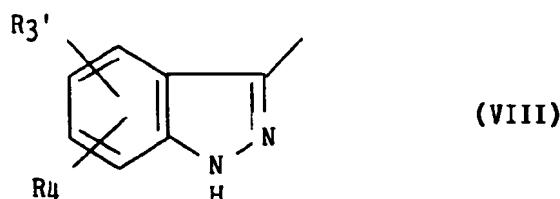
25



30

- un noyau indazol-3-yl de formule (VIII) :

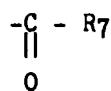
35



40

- R<sub>1</sub> représente :  
- un groupement

45

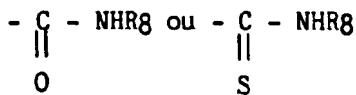


50

dans lequel R<sub>7</sub> représente un cycloalkyle éventuellement substitué, un cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle éventuellement substitué, ou un trifluorométhyle,  
étant entendu que lorsque Ar' représente un groupement choisi parmi ceux de formule (IV), (VI), (VII),  
et (VIII), alors R<sub>7</sub> peut également représenter un alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone  
non substitué ou substitué par 1 à 2 radicaux halogène,

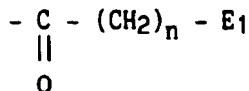
55

- un groupement



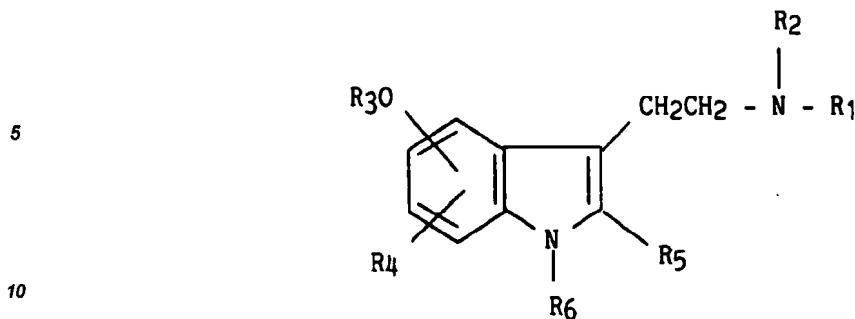
5

10 dans lesquels  $\text{R}_8$  représente un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un cycloalkyle éventuellement substitué, un cycloalkyl-( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )alkyle éventuellement substitué, un aryle éventuellement substitué, un arylalkyle éventuellement substitué dont la chaîne alkyle comporte de 1 à 3 atomes de carbone,  
 - un groupement



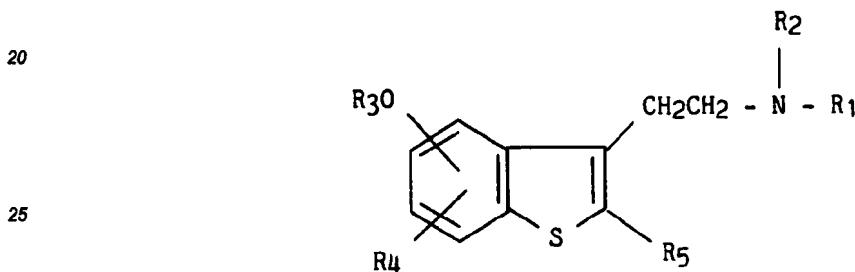
15

20 dans lequel  $n$  représente un nombre entier compris entre 1 et 3, et  $\text{E}_1$  représente un radical choisi parmi :  
 - morpholino,  
 - pipérazine non substituée ou substituée par un radical  $-(\text{CH}_2)_n-\text{E}_2$  où  $n$  représente un entier de 1 à 4 et  $\text{E}_2$  représente un radical phényle ou naphtyl non substitué ou substitué par un à trois radicaux choisis parmi : halogène, ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) alkyl, et ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) alcoxy,  
 -  $\text{R}_2$  représente un hydrogène ou un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié,  
 -  $\text{R}_3$  représente un hydrogène, un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un aryle éventuellement substitué, un arylalkyle ou diarylalkyle éventuellement substitués dans lesquels la chaîne alkyle comporte de 1 à 3 atomes de carbone, ou un cycloalkyle ou un cycloalkylalkyle dans lequel la chaîne alkyle comporte de 1 à 3 atomes de carbone,  
 -  $\text{R}_3'$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement  $-\text{O}-\text{R}_3$  avec  $\text{R}_3$  tel que défini précédemment,  
 -  $\text{R}_4$  représente un hydrogène, un halogène, un hydroxy, un alcoxy de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié,  
 -  $\text{R}_5$  représente un hydrogène, un halogène, un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un phényle éventuellement substitué, un phénylalkyle dont la chaîne alkyle comprend de 1 à 3 atomes de carbone, éventuellement substitué,  
 -  $\text{R}_6$  représente un hydrogène, un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié,  
 - leurs isomères, épimères, diastéréoisomères,  
 - et leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,  
 - avec les réserves que :  
 .  $\text{Ar}'$  ne peut pas représenter un groupement 7-méthoxy benzo [b] furan-3-yl lorsque  $\text{R}_1$  représente un cyclopropylcarbonyle,  
 .  $\text{R}_1$  ne peut pas représenter un trifluoroacétyle, lorsque  $\text{Ar}'$  représente un indole avec  $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{R}_5 = \text{R}_6 = \text{H}$ ,  
 . et  $\text{R}_1$  ne peut pas représenter un radical anilinothiocarbonyl non substitué ou substitué en position 4 du phényle par un radical alcoxy lorsque  $\text{Ar}'$  représente un noyau indol-3-yl et  $\text{R}_3$  représente un radical méthyle ou benzyle,  
 45 étant entendu que, sauf précisions contraires :  
 - le terme "substitué" associé aux expressions "aryle", "arylalkyle", "diarylalkyle", "phényle", et "phénylalkyle" signifie que le ou les noyaux aromatiques peuvent être substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi : alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, alcoxy inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, hydroxy, halogène, nitro, et trifluorométhyle,  
 50 - le terme "substitué" associé aux expressions "cycloalkyle", et "cycloalkyl-( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) alkyle" signifie que le système cyclique peut être substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi : halogène, alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, et alcoxy inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,  
 - le terme "cycloalkyle" désigne un système cyclique, saturé ou insaturé, de 3 à 8 atomes de carbone,  
 55 - par groupement aryle on entend groupement pyridyle, phényle, naphtyle, thiényle, furyle, ou pyrimidyle.  
 2) Composés selon la revendication 1 pour lesquels  $\text{Ar}'$  représente un noyau indol-3-yl ce qui correspond aux indoles de formule :



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, et R<sub>6</sub> ont la même signification que dans la revendication 1, leurs isomères, épimères, et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

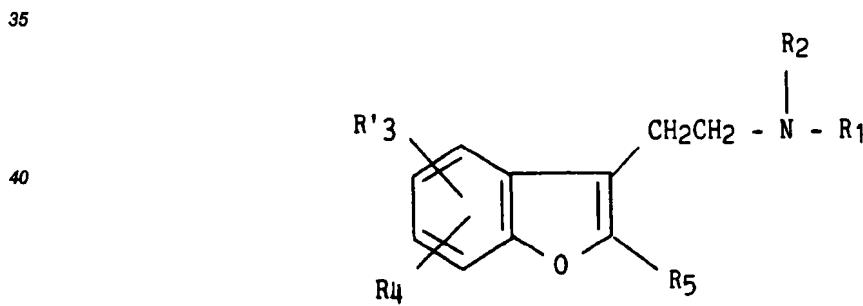
3) Composés selon la revendication 1 pour lesquels Ar' représente un noyau benzo [b] thiophèn-3-yl ce qui correspond aux benzo [b] thiophènes de formule :



30

dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>6</sub> ont la même signification que dans la revendication 1, leurs isomères, épimères, et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

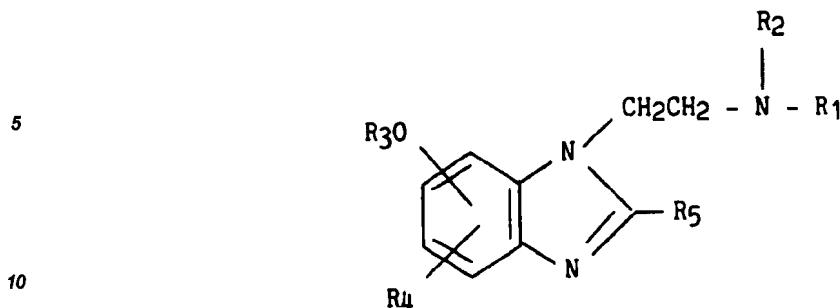
4) Composés selon la revendication 1 pour lesquels Ar' représente un noyau benzo [b] furan-3-yl ce qui correspond aux benzo [b] furanes de formule :



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>6</sub> ont la même signification que dans la revendication 1, leurs isomères, épimères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable

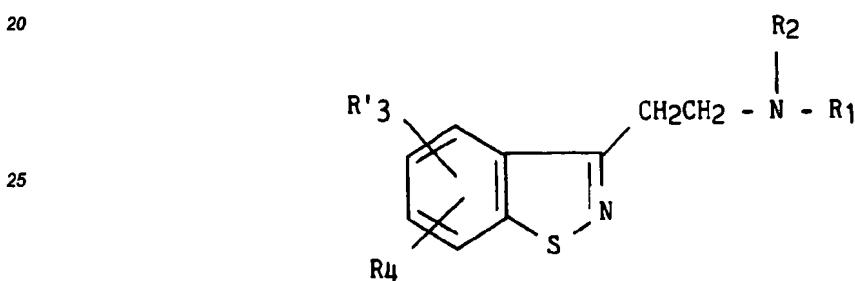
50

5) Composés selon la revendication 1 pour lesquels Ar' représente un noyau benzimidazol-1-yl ce qui correspond aux benzimidazoles de formule :



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont la même signification que dans la revendication 1, leurs isomères, épimères, et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

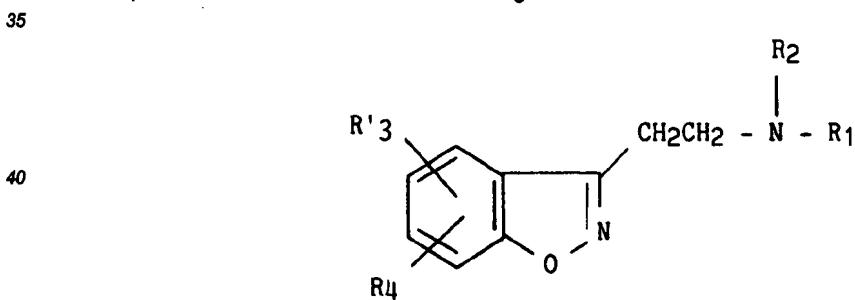
6) Composés selon la revendication 1 pour lesquels Ar' représente un noyau 1,2-benzisothiazol-3-yl ce qui correspond aux 1,2-benzisothiazoles de formule générale :



30

dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ont la même signification que dans la revendication 1, leurs isomères, épimères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

7) Composés selon la revendication 1 pour lesquels Ar' représente un noyau 1,2-benzisoxazol-3-yl ce qui correspond aux benzisoxazoles de formule générale :



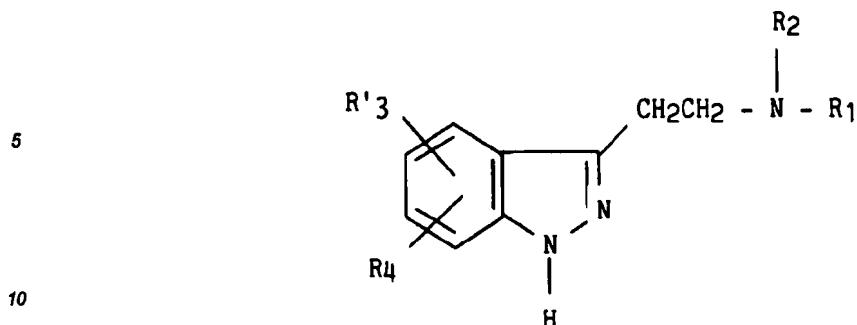
45

dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ont la même signification que dans la revendication 1, leurs isomères, épimères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

8) Composés selon la revendication 1 pour lesquels Ar' représente un noyau indazol-3-yl ce qui correspond aux indazoles de formule générale :

50

55



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ont la même signification que dans la revendication 1, leurs isomères, épimères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

15 9) Composé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(5-méthoxy indol-3-yl) éthyl] trifluoroacétamide  
 10) Composé selon la revendication 1 qui est la N-[2-(5-méthoxy indol-3-yl) éthyl] N'-propylurée.  
 11) Composé selon la revendication 1 qui est la N-[2-(5-methoxy indol-3-yl) éthyl] N'-propylthiouée.  
 12) Composé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(5-méthoxy indol-3-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide.  
 13) Composé selon la revendication 1 qui est la N-[2-(5-méthoxy benzo [b] furan-3-yl) éthyl] N'-propylurée.  
 20 14) Composé selon la revendication 1 qui est la N-[2-(5-méthoxy benzo [b] thiophèn-3-yl) éthyl] N'-propylurée.  
 15) Composé selon la revendication 1 qui est la N-[2-(5-méthoxy indol-3-yl) éthyl] cyclobutylcarboxamide.  
 16) Composé selon la revendication 1 qui est la N-[2-(6-méthoxy benzimidazol-1-yl) éthyl] acétamide.  
 17) Composé selon la revendication 1 qui est la N-[2-(6-fluoro 5-méthoxy indol-3-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide.  
 25 18) Composé selon la revendication 1 qui est la N-[2-(6-fluoro 5-méthoxy indol-3-yl) éthyl] N'-propylurée.  
 19) Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première une amine de formule générale (IX) :



30 dans laquelle Ar' et R<sub>2</sub> ont la même signification que dans la revendication 1, que l'on traite :  
 - soit par un chlorure d'acide de formule (X) :

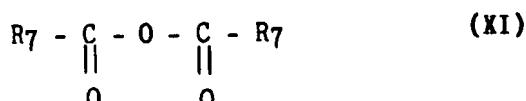
35



40

ou par l'anhydride d'acide correspondant de formule (XI) :

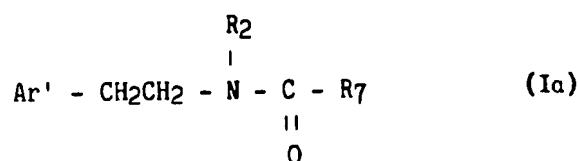
45



50

dans lesquelles R<sub>7</sub> a la même signification que dans la revendication 1 de manière à obtenir les composés de formule (Ia) :

55

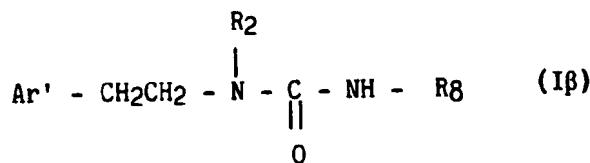


5 dans laquelle Ar', R<sub>2</sub> et R<sub>7</sub> ont la même signification que dans la revendication 1,

- soit par un isocyanate de formule (XII) :



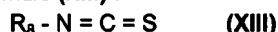
10 dans laquelle R<sub>8</sub> a la même signification que dans la revendication 1, de manière à obtenir les composés de formule (I $\beta$ ):



15

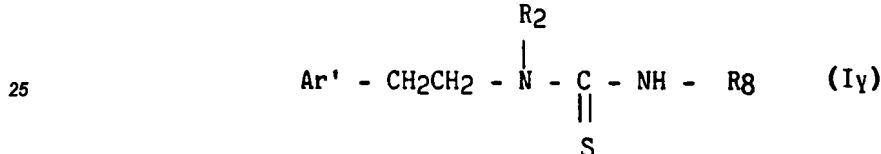
dans laquelle Ar', R<sub>2</sub> et R<sub>8</sub> ont la même signification que dans la revendication 1,

- soit par un isothiocyanate de formule (XIII) :



20

dans laquelle R<sub>8</sub> a la même signification que dans la revendication 1, de manière à obtenir les composés de formule (I $\gamma$ ):



30

dans laquelle Ar', R<sub>2</sub> et R<sub>8</sub> ont la même signification que dans la revendication 1,

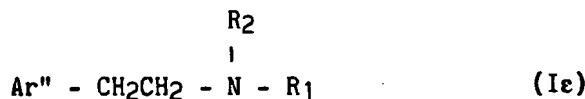
étant entendu que les composés de formules (I $\alpha$ ), (I $\beta$ ) et (I $\gamma$ ) font partie de l'invention et constituent les composés de formule (I) selon la revendication 1,

les composés de formule (I) selon la revendication 1 pouvant être :

- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur colonne de silice, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon et/ou résine,
- séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels isomères optiques,
- et/ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

20) Procédé de préparation des composés de formule (I $\varepsilon$ ), cas particulier des composés de formule (I) selon la revendication 1 :

40



45

dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tels que définis dans la revendication 1 et Ar'' représente un groupement Ar' tel que défini dans la revendication 1 substitué par un groupement -O-R<sub>3</sub>'' avec R<sub>3</sub>'' représentant un groupement choisi parmi aryle éventuellement substitué, arylalkyle ou diarylalkyle éventuellement substitués, ou cycloalkyle ou cycloalkylalkyle, (les termes : "aryl", "arylalkyl", "diarylalkyl", "cycloalkyl", "cycloalkylalkyl", et

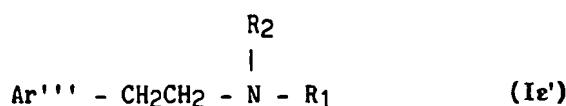
50

"substitué(s)" étant tels que définis dans la revendication 1),

caractérisé en ce que

on fait réagir un composé de formule (I $\varepsilon'$ )

55



dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis précédemment et  $Ar''$  représente un groupement  $Ar'$  tel que défini dans la revendication 1 substitué par un groupement  $-O-R_3''$  avec  $R_3''$  représentant un atome d'hydrogène, avec un composé de formule (XIV)

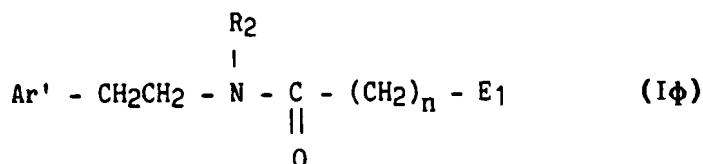


5 dans laquelle  $Hal$  représente un atome d'halogène et  $R''$  représente un groupement choisi parmi aryle éventuellement substitué, arylalkyle ou diarylalkyle éventuellement substitués, ou cycloalkyle ou cycloalkylalkyle, (les termes : "aryl", "arylalkyle", "diarylalkyle", "cycloalkyle", "cycloalkylalkyle", et "substitué(s)" étant tels que définis dans la revendication 1),

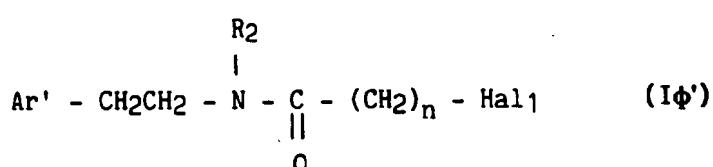
les composés de formule (I $\varepsilon$ ) pouvant être :

10 - purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur colonne de silice, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon et/ou résine,  
 - séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels isomères optiques,  
 - et/ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

15 21) Procédé de préparation des composés de formule (I $\Phi$ ), cas particulier des composés de formule (I) selon la revendication 1 :



25 dans laquelle  $Ar'$ ,  $R_2$ ,  $E_1$ , et  $n$  sont tels que définis dans la revendication 1, caractérisé en ce que on fait réagir un composé de formule (I $\Phi'$ )



35 dans laquelle  $Ar'$ ,  $R_2$ , et  $n$  sont tels que définis dans la revendication 1 et  $Hal_1$  représente un atome d'halogène, avec une morpholine ou une pipérazine non substituée ou substituée par un radical  $-(CH_2)_n'-E_2$  où  $n'$  et  $E_2$  sont tels que définis dans la revendication 1,

les composés de formule (I $\Phi$ ) pouvant être :

40 - purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur colonne de silice, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon et/ou résine,  
 - séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels isomères optiques,  
 - et/ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

45 22) Composition pharmaceutique contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 18 ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non-toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

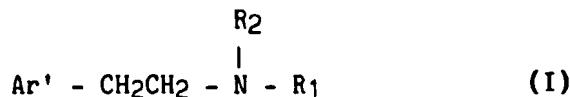
23) Composition pharmaceutique selon la revendication 22 utile dans le traitement des troubles du système mélatoninergique.

50 24) Composition pharmaceutique selon la revendication 22 utile dans le traitement du stress, des troubles du sommeil, de l'anxiété, des dépressions saisonnières, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des schizophrénies, de l'attaque de panique, de la mélancolie, de la régulation de l'appétit, de l'insomnie, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des désordres 55 liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que des troubles de la circulation cérébrale, de certains cancers, du psoriasis, de l'acné, de la séborrhée ou en tant qu'inhibiteur de l'ovulation ou en médecine vétérinaire dans les troubles du pelage.

## Revendications pour les Etats contractants suivants : GR, ES

1) Procédé de préparation des composés de formule générale (I) :

5



10

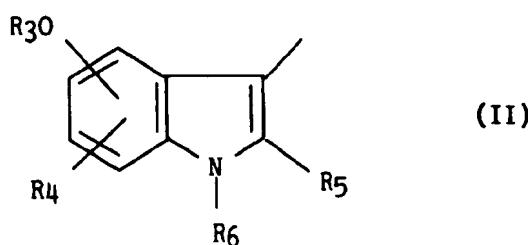
dans laquelle :

- Ar' représente :

- un noyau indol-3-yl de formule (II) :

15

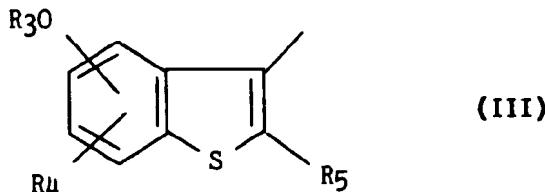
20



25

- un noyau benzo [b] thiophèn-3-yl de formule (III) :

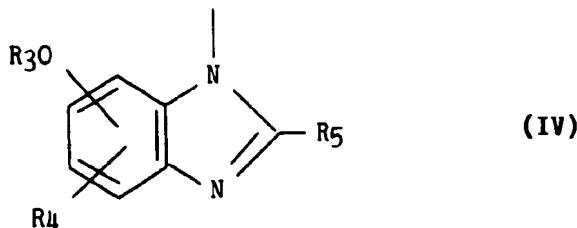
30



35

- un noyau benzimidazol-1-yl de formule (IV) :

40

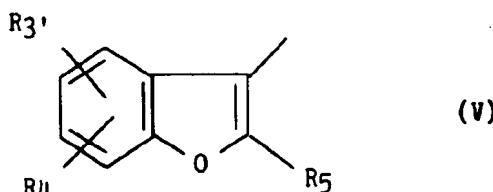


45

- un noyau benzo [b] furan-3-yl de formule (V) :

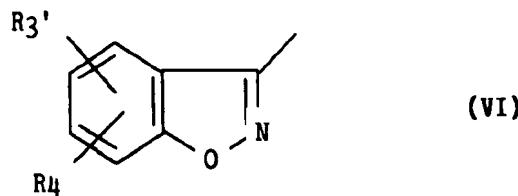
50

55



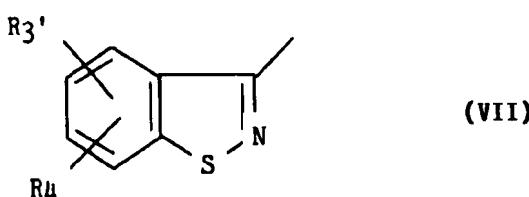
- un noyau 1,2-benzisoxazol-3-yl de formule (VI) :

5



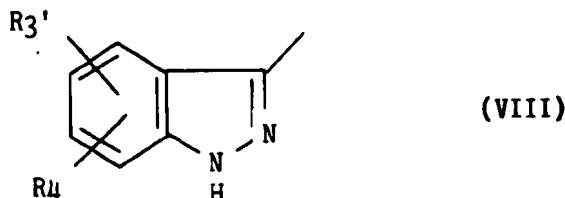
10

15



20

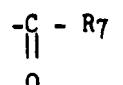
25



30

- $R_1$  représente :
- un groupement

35



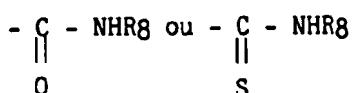
40

dans lequel  $R_7$  représente un cycloalkyle éventuellement substitué, un cycloalkyl-( $C_1-C_4$ )alkyle éventuellement substitué, ou un trifluorométhyle,

étant entendu que lorsque  $Ar'$  représente un groupement choisi parmi ceux de formule (IV), (VI), (VII), et (VIII), alors  $R_7$  peut également représenter un alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone non substitué ou substitué par 1 à 2 radicaux halogène,

- un groupement

45

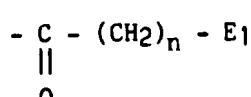


50

dans lesquels  $R_8$  représente un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un cycloalkyle éventuellement substitué, un cycloalkyl-( $C_1-C_4$ )alkyle éventuellement substitué, un aryle éventuellement substitué, un arylalkyle éventuellement substitué dont la chaîne alkyle comporte de 1 à 3 atomes de carbone,

- un groupement

55



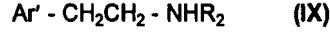
dans lequel  $n$  représente un nombre entier compris entre 1 et 3, et  $E_1$  représente un radical choisi parmi :

- morpholino,
- pipérazine non substituée ou substituée par un radical  $-(CH_2)_n'E_2$  où  $n'$  représente un entier de 1 à 4 et  $E_2$  représente un radical phényle ou naphtyl non substitué ou substitué par un à trois radicaux choisis parmi : halogène,  $(C_1-C_4)$  alkyl, et  $(C_1-C_4)$  alcoxy,
- 5 -  $R_2$  représente un hydrogène ou un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié,
- $R_3$  représente un hydrogène, un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un aryle éventuellement substitué, un arylalkyle ou diarylalkyle éventuellement substitués dans lesquels la chaîne alkyle comporte de 1 à 3 atomes de carbone, ou un cycloalkyle ou un cycloalkylalkyle dans lequel la chaîne alkyle comporte de 1 à 3 atomes de carbone,
- 10 -  $R_3'$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement  $-O-R_3$  avec  $R_3$  tel que défini précédemment,
- $R_4$  représente un hydrogène, un halogène, un hydroxy, un alcoxy de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié,
- 15 -  $R_5$  représente un hydrogène, un halogène, un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un phényle éventuellement substitué, un phénylalkyle dont la chaîne alkyle comprend de 1 à 3 atomes de carbone, éventuellement substitué,
- $R_6$  représente un hydrogène, un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié,
- de leurs isomères, épimères, diastéréoisomères,
- 20 - et de leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,
- avec les réserves que :
  - .  $Ar'$  ne peut pas représenter un groupement 7-méthoxy benzo [b] furan-3-yl lorsque  $R_1$  représente un cyclopropylcarbonyle,
  - .  $R_1$  ne peut pas représenter un trifluoroacétyle, lorsque  $Ar'$  représente un indole avec  $R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = H$ ,
- 25 . et  $R_1$  ne peut pas représenter un radical anilinothiocarbonyl non substitué ou substitué en position 4 du phényle par un radical alcoxy lorsque  $Ar'$  représente un noyau indol-3-yl et  $R_3$  représente un radical méthyle ou benzyle,

étant entendu que, sauf précisions contraires :

- le terme "substitué" associé aux expressions "aryle", "arylalkyle", "diarylalkyle", "phényle", et "phénylalkyle" signifie que le ou les noyaux aromatiques peuvent être substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi : alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, alcoxy inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, hydroxy, halogène, nitro, et trifluorométhyle,
- 30 - le terme "substitué" associé aux expressions "cycloalkyle", et "cycloalkyl-( $C_1-C_4$ )alkyle" signifie que le système cyclique peut être substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi : halogène, alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, et alcoxy inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
- 35 - le terme "cycloalkyle" désigne un système cyclique, saturé ou insaturé, de 3 à 8 atomes de carbone,
- par groupement aryle on entend groupement pyridyle, phényle, naphtyle, thiényle, furyle, ou pyrimidyle, caractérisé en ce que :

40 on utilise comme matière première une amine de formule générale (IX) :



dans laquelle  $Ar'$  et  $R_2$  ont la même signification que dans la formule (I), que l'on traite :

- soit par un chlorure d'acide de formule (X) :

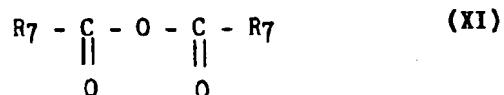
45



50

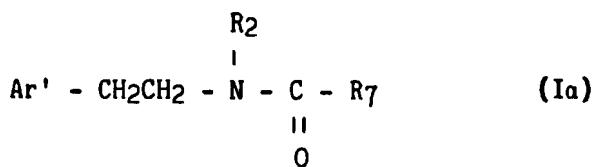
ou par l'anhydride d'acide correspondant de formule (XI) :

55



5 dans lesquelles  $R_7$  a la même signification que dans la formule (I) de manière à obtenir les composés de formule (I $\alpha$ ) :

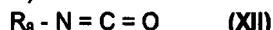
5



10

dans laquelle  $Ar'$ ,  $R_2$  et  $R_7$  ont la même signification que dans la formule (I),

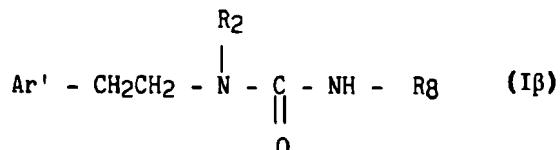
- soit par un isocyanate de formule (XII) :



15

dans laquelle  $R_8$  à la même signification que dans la formule (I), de manière à obtenir les composés de formule (I $\beta$ ) :

20



25

dans laquelle  $Ar'$ ,  $R_2$  et  $R_8$  ont la même signification que dans la formule (I),

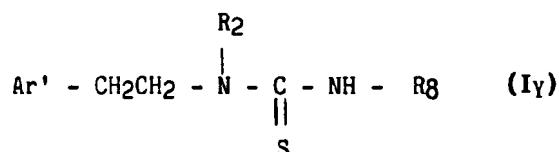
- soit par un isothiocyanate de formule (XIII) :



30

dans laquelle  $R_8$  a la même signification que dans la formule (I), de manière à obtenir les composés de formule (I $\gamma$ ) :

35



40

dans laquelle  $Ar'$ ,  $R_2$  et  $R_8$  ont la même signification que dans la formule (I),

étant entendu que les composés de formules (I $\alpha$ ), (I $\beta$ ) et (I $\gamma$ ) constituent les composés de formule (I),

les composés de formule (I) pouvant être :

45

- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur colonne de silice, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon et/ou résine,

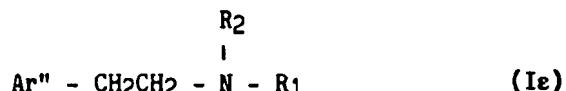
- séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels isomères optiques,

- et/ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

50

2) Procédé de préparation des composés de formule (I $\epsilon$ ), cas particulier des composés de formule (I) selon la revendication 1 :

55

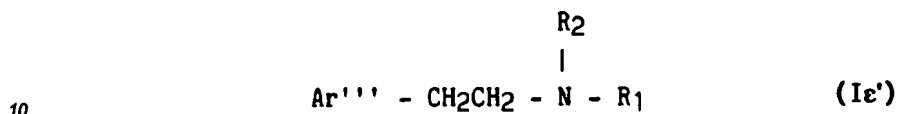


dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis dans la revendication 1 et  $Ar''$  représente un groupement  $Ar'$  tel que défini dans la revendication 1 substitué par un groupement  $-O-R_3''$  avec  $R_3''$  représentant un groupement

choisi parmi aryle éventuellement substitué, arylalkyle ou diarylalkyle éventuellement substitués, ou cycloalkyle ou cycloalkylalkyle, (les termes : "aryle", "arylalkyle", "diarylalkyle", "cycloalkyle", "cycloalkylalkyle", et "substitué(s)" étant tels que définis dans la revendication 1),

caractérisé en ce que

5 on fait réagir un composé de formule (Ie')



dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis précédemment et  $Ar'''$  représente un groupement  $Ar'$  tel que défini dans la revendication 1 substitué par un groupement  $-O-R_3'''$  avec  $R_3'''$  représentant un atome d'hydrogène, avec un composé de formule (XIV)

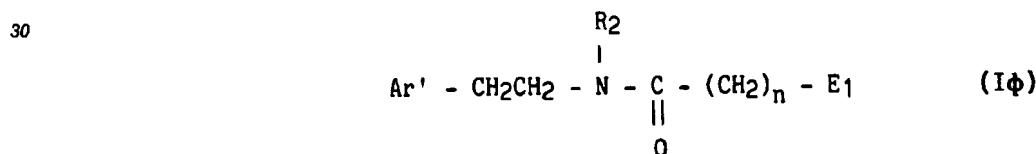
15  $R'' - Hal \quad (XIV)$

dans laquelle  $Hal$  représente un atome d'halogène et  $R''$  représente un groupement choisi parmi aryle éventuellement substitué, arylalkyle ou diarylalkyle éventuellement substitués, ou cycloalkyle ou cycloalkylalkyle, (les termes : "aryle", "arylalkyle", "diarylalkyle", "cycloalkyle", "cycloalkylalkyle", et "substitué(s)" étant tels que définis dans la revendication 1),

20 les composés de formule (Ie) pouvant être :

- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur colonne de silice, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon et/ou résine,
- séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels isomères optiques,
- et/ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

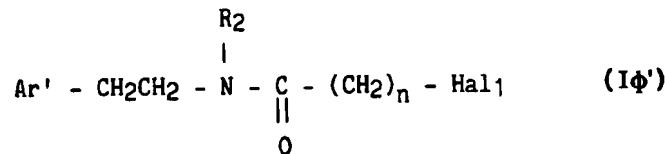
25 3) Procédé de préparation des composés de formule (IΦ), cas particulier des composés de formule (I) selon la revendication 1 :



35

dans laquelle  $Ar'$ ,  $R_2$ ,  $E_1$ , et  $n$  sont tels que définis dans la revendication 1, caractérisé en ce que on fait réagir un composé de formule (IΦ')

40



45

dans laquelle  $Ar'$ ,  $R_2$ , et  $n$  sont tels que définis dans la revendication 1 et  $Hal_1$  représente un atome d'halogène, avec une morpholine ou une pipérazine non substituée ou substituée par un radical  $-(CH_2)_n'E_2$  où  $n'$  et  $E_2$  sont tels que définis dans la revendication 1,

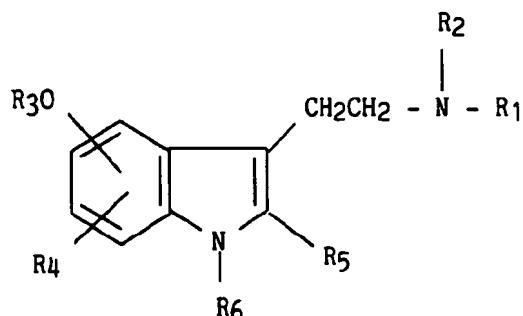
50 les composés de formule (IΦ) pouvant être :

- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur colonne de silice, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon et/ou résine,
- séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels isomères optiques,
- et/ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

55 4) Procédé de préparation selon l'une des revendications 1 à 3 des composés pour lesquels  $Ar'$  représente un noyau indol-3-yl ce qui correspond aux indoles de formule :

5

10

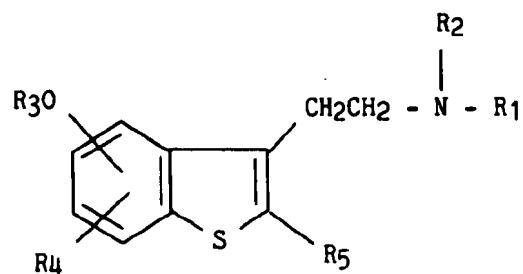


dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, et R<sub>6</sub> ont la même signification que dans la revendication 1, de leurs isomères, épimères, et diastéréoisomères, ainsi que de leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

15 5) Procédé de préparation selon l'une des revendications 1 à 3 des composés pour lesquels Ar' représente un noyau benzo [b] thiophèn-3-yl ce qui correspond aux benzo [b] thiophènes de formule :

20

25



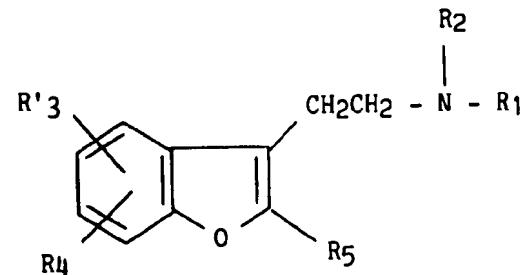
30 dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont la même signification que dans la revendication 1, de leurs isomères, épimères, et diastéréoisomères ainsi que de leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

35 6) Procédé de préparation selon l'une des revendications 1 à 3 des composés pour lesquels Ar' représente un noyau benzo [b] furan-3-yl ce qui correspond aux benzo [b] furanes de formule :

35

40

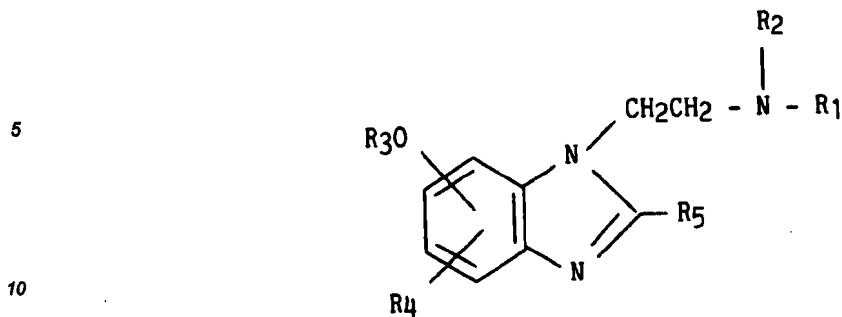
45



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont la même signification que dans la revendication 1, de leurs isomères, épimères et diastéréoisomères ainsi que de leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

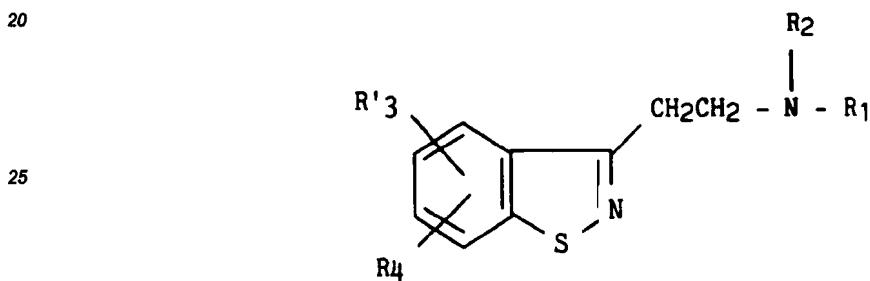
50 7) Procédé de préparation selon l'une des revendications 1 à 3 des composés pour lesquels Ar' représente un noyau benzimidazol-1-yl ce qui correspond aux benzimidazoles de formule :

55



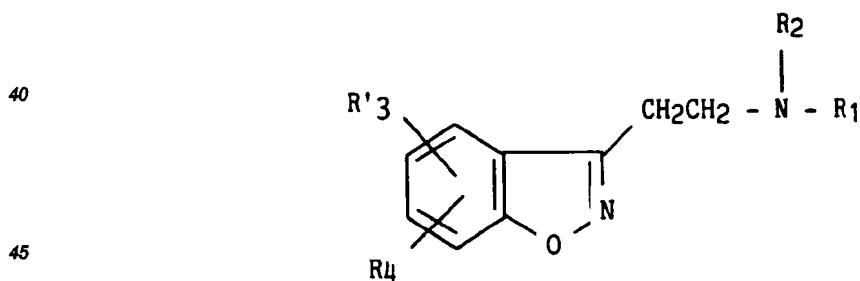
15 dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont la même signification que dans la revendication 1, de leurs isomères, épimères, et diastéréoisomères, ainsi que de leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

8) Procédé de préparation selon l'une des revendications 1 à 3 des composés pour lesquels Ar' représente un noyau 1,2-benzisothiazol-3-yl ce qui correspond aux 1,2-benzisothiazoles de formule générale :



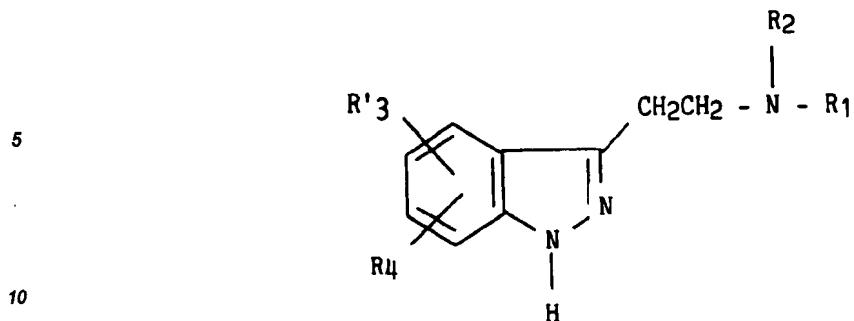
30 dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ont la même signification que dans la revendication 1, de leurs isomères, épimères, diastéréoisomères, ainsi que de leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

9) Procédé de préparation selon l'une des revendications 1 à 3 des composés pour lesquels Ar' représente un noyau 1,2-benzisoxazol-3-yl ce qui correspond aux benzisoxazoles de formule générale :



50 dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ont la même signification que dans la revendication 1, de leurs isomères, épimères, diastéréoisomères, ainsi que de leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

10) Procédé de préparation selon l'une des revendications 1 à 3 des composés pour lesquels Ar' représente un noyau indazol-3-yl ce qui correspond aux indazoles de formule générale :



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ont la même signification que dans la revendication 1, de leurs isomères, épimères, diastéréoisomères, ainsi que de leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

15 11) Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé qui est le N-[2-(5-méthoxy indol-3-yl) éthyl] trifluoroacétamide

12) Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé qui est la N-[2-(5-méthoxy indol-3-yl) éthyl] N'-propylurée.

20 13) Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé qui est la N-[2-(5-méthoxy indol-3-yl) éthyl] N'-propylthiourée.

14) Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé qui est le N-[2-(5-méthoxy indol-3-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide.

25 15) Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé qui est la N-[2-(5-méthoxy benzo [b] furan-3-yl) éthyl] N'-propylurée.

16) Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé qui est la N-[2-(5-méthoxy benzo [b] thiophèn-3-yl) éthyl] N'-propylurée.

30 17) Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé qui est la N-[2-(5-méthoxy indol-3-yl) éthyl] cyclobutylcarboxamide.

18) Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé qui est la N-[2-(6-méthoxy benzimidazol-1-yl) éthyl] acétamide.

35 19) Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé qui est la N-[2-(6-fluoro 5-méthoxy indol-3-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide.

20) Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé qui est la N-[2-(6-fluoro 5-méthoxy indol-3-yl) éthyl] N'-propylurée.

40 21) Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique contenant comme principe actif au moins un composé préparé selon l'une des revendications 1 à 20 ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non-toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

22) Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 21 utile dans le traitement des troubles du système mélatoninergique.

45 23) Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 21 utile dans le traitement du stress, des troubles du sommeil, de l'anxiété, des dépressions saisonnières, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des schizophrénies, de l'attaque de panique, de la mélancolie, de la régulation de l'appétit, de l'insomnie, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, de la maladie d'alzheimer, ainsi que des troubles de la circulation cérébrale, de certains cancers, du psoriasis, de l'acné, de la séborrhée ou en tant qu'inhibiteur de l'ovulation ou en médecine vétérinaire dans les troubles du pelage.

50

55